

**BENZODIAZEPINENTZUG MIT DEM
REZEPTORANTAGONISTEN RO 15 - 1788
NACH EINMALIGER GABE VON
FLUNITRAZEPAM ODER LORMETAZEPAM**

JOSEF NODERER

1988

Disbui. München

1988



Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. K. Peter)
Bereich Poliklinik
(Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke)

Benzodiazepinentzug
mit dem Rezeptorantagonisten Ro 15-1788
nach einmaliger Gabe von
Flunitrazepam oder Lormetazepam

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Noderer
aus
München
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

1. Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

2. Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. Eyer

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. T. Duka

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 5. 1988

Allen gewidmet,
die mich nolentes volentes, aber benevolentes
auf meinem bisherigen Lebensweg begleitet haben

...la médecine étant un compendium des erreurs successives et contradictoires des médecins, en appelant à soi les meilleurs d'entre eux on a grande chance d'implorer une vérité qui sera reconnue fausse quelques années plus tard. De sorte que croire à la médecine serait la suprême folie, si n'y pas croire n'en était pas une plus grande, car de cet amoncellement d'erreurs se sont dégagées à la longue quelques vérités.

(Marcel Proust)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Thema	11
2. Einleitung	12
3. Methodik	20
3.1. experimentelles Design	20
3.2. Versuchspersonen	20
3.3. Ethik und Sicherheit	20
3.4. Pharmaka	21
3.4.1. Ro 15-1788	21
3.4.2. Flunitrazepam	21
3.4.3. Lormetazepam	22
3.4.4. Placebo	23
3.5. Meßparameter	23
3.5.1. psychometrische Meßparameter	23
3.5.1.1. Visuelle Analogskala	23
3.5.1.2. State-Trait-Angstinventar (STAI-G)	23
3.5.1.3. Erlanger Angstskala situativ (EAS-S)	24
3.5.1.4. Befindlichkeits-Skala (Bf-S')	25
3.5.1.5. Beschwerdenliste (B-L)	25
3.5.1.6. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2)	26
3.5.1.7. freie Befragung	27
3.5.2. biophysikalische Meßparameter	27
3.5.2.1. Elektroenzephalogramm und Okulogramm (EEG)	27
3.5.2.2. Elektrokardiogramm (EKG)	28
3.5.2.3. arterieller Blutdruck	28
3.5.2.4. Hauttemperatur	28
3.5.2.5. kapillärer Sauerstoffpartialdruck	28

3.5.3.	hormonelle Meßparameter	28
3.5.3.1.	Noradrenalin	28
3.5.3.2.	Cortisol	29
3.5.3.3.	Prolaktin	30
3.5.3.4.	Wachstumshormon (H-GH)	30
3.5.4.	labormedizinische Meßparameter	31
3.5.4.1.	Hämoglobin und Hämatokrit	31
3.5.4.2.	Blutzucker	31
3.5.5.	Kinetik	31
3.6.	Versuchsdurchführung	32
4.	Ergebnisse	37
4.1	Ergebnisse psychometrischer Parameter	37
4.1.1.	Visuelle Analogskala (VAS)	37
4.1.2.	STAI-G	37
4.1.3.	EAS-S	38
4.1.4.	Bf-S'	39
4.1.5.	B-L	40
4.1.6.	Test d2	40
4.1.7.	freie Befragung	41
4.2.	Ergebnisse biophysikalischer Parameter	42
4.2.1.	EEG	42
4.2.2.	Herzfrequenz	42
4.2.3.	Blutdruck	42
4.2.4.	Hauttemperatur	43
4.2.5.	kapillärer Sauerstoffpartialdruck	43
4.3.	Ergebnisse hormoneller Parameter	43
4.3.1.	Noradrenalin	43
4.3.2.	Cortisol	44
4.3.3.	Prolaktin	45
4.3.4.	Wachstumshormon	46

4.4.	Ergebnisse labormedizinischer Parameter	47
4.4.1.	Hämoglobin und Hämatokrit	47
4.4.2.	Blutzucker	47
4.5.	Ergebnisse der Kinetikbestimmungen	48
5.	Diskussion	49
6.	Zusammenfassung	61
7.	Abbildungen	63
8.	Literaturverzeichnis	104
9.	Danksagung	123
10.	Lebenslauf	124



1. Thema

Benzodiazepinentzug mit dem Rezeptorantagonisten Ro 15-1788
nach einmaliger Gabe von Flunitrazepam oder Lormetazepam
Eine Studie an gesunden Freiwilligen unter Kontrolle psychometrischer, biophysikalischer, hormoneller und pharmakokinetischer Parameter

2. Einleitung

Benzodiazepinderivate gehören zu den meistverordneten Medikamenten, etwa 10 bis 20% der Erwachsenen, die einen Arzt oder eine Ärztin aufsuchen, nehmen sie mehr oder weniger regelmäßig (92,95,128).

Hauptindikationen sind Ängstlichkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit, Muskelspasmen und Tetanus, Status epilepticus, Alkoholentzug sowie Prämedikation, Schlafeinleitung und -erhaltung in der Anästhesie (52,57,112).

Gerade die ersten drei Indikationsbereiche werden kontrovers diskutiert, wobei die Meinung, daß Benzodiazepine viel zu häufig verschrieben werden und deshalb ein ursächliches psychotherapeutisches Angehen der seelischen Störungen verhindern (81), das eine Ende des Spektrums darstellt, während am anderen Ende die Ansicht steht, das Symptom - Ängstlichkeit bedeute bereits eine zwingende Indikation für Tranquillantien (92,99). In diesem Falle sei die Verschreibungspraxis von Beruhigungsmitteln als äußerst konservativ anzusehen, da Patienten, deren Hauptbeschwerde oder Hauptdiagnose Ängstlichkeit war, nach einer amerikanischen Studie in nur ca. 60% der Fälle ein Medikament (in 25 bis 37% ein Benzodiazepin) verschrieben bekamen (95,99).

Welche Gründe zur zumindest bis in die späten siebziger Jahre andauernden Zunahme des Beruhigungs- und Schlafmittelverbrauchs geführt haben (95), darüber kann man viele Überlegungen anstellen. Sicherlich ein Aspekt ist die rasante Entwicklung der industrialisierten Gesellschaften auf wirtschaftlichem, wissenschaftlichem und psychologisch-ethischem Gebiet, welche die Entwicklungsfähigkeit der Einzelpsyche oft überfordert. Hinzu kommt, daß die daraus entstehende Angst, Entfremdung, Verunsicherung, Anspannung, also Symptome einer verstärkten sympathikotonen Funktionslage, die eine körperbetonte Kampf- und Fluchtbereitschaft darstellt, kaum im Berufsleben eine körperbezogene Abfuhr erfahren, da unsere Art zu wirtschaften die körperliche Arbeit schon in weiten Bereichen beseitigt hat. Dieses gesteigerte Handlungspotential muß also psychisch verarbeitet werden: psychosomatische Symptombildungen und sogenannter Streß sind die Folgen.

Die zweifelsohne großen Errungenschaften der naturwissenschaftlich-orientierten Medizin und die technisierte Lebensweise haben in einer Vielzahl der Patienten eine wunder-

gläubige Reparatur- und Ersatzteilmentalität begründet, die dem Arzt oder der Ärztin die Rolle des schier allmächtigen Leib- und Seelenmechanikers zuweist, welcher für jedes Problem die entsprechende Sofortlösung bereithalten soll. Neben dieser Rollenerwartung, die ja so mancher Arzt und so manche Ärztin teilen, beeinflussen auch die persönlichen Voraussetzungen der verschreibenden Ärztin oder des verschreibenden Arztes und die äußeren Bedingungen der Praxis die Verordnungsgewohnheiten von Beruhigungsmitteln: Je länger der Abschluß des Studiums zurückliegt und je höher der "Patientendurchsatz" in einer Praxis ist, desto mehr Vertrauen in Beruhigungsmittel zeigt der Arzt oder die Ärztin und desto häufiger und länger verschreibt er oder sie sie (17).

In der Literatur finden sich zahlreiche klinische Berichte über physische Abhängigkeit von Benzodiazepinen und Entzugerscheinungen nach dem Absetzen (92,101,112,113,114,124,129,148). Diese Erscheinungen ähneln denjenigen, die Barbituratabhängige nach dem Absetzen der Medikation zeigen, und umfassen Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit und Schwindel, Schweißausbrüche, Herzklopfen, Muskelspasmen, Krämpfe und psychotische Reaktionen (62,63,101,113,114,129,148).

Typischerweise entwickelt sich ein Benzodiazepin-Entzugssyndrom langsam, erreicht einen Höhepunkt und bildet sich kontinuierlich wieder zurück. In Abhängigkeit von der Halbwertszeit und der Bildung pharmakologisch-wirksamer Metaboliten des betreffenden Benzodiazepins zeigen sich die ersten Symptome des Entzugs innerhalb von weniger als 24 Stunden bis zu sieben Tage nach dem Absetzen der Medikation (92).

Da die Indikationen für Benzodiazepine und die eben erwähnten Entzugerscheinungen zu einem großen Teil übereinstimmen, ist die Trennung zwischen dem Wiederauftreten der ursprünglichen Symptome und einem echten Abstinenzsyndrom sehr schwierig. Darüberhinaus weisen Merz und Ballmer nach, daß 7,6% von 489 gesunden Befragten, die keine Medikamente einnahmen, unter mindestens sieben von vierzehn typischen Entzugssymptomen litten (101).

Aus diesen Tatsachen leiten sich zwei gegensätzliche Haltungen ab: Die im Vergleich zum Benzodiazepinverbrauch immer noch sehr geringe Anzahl von Veröffentlichungen über physische Abhängigkeit bringt manchen Forscher zu der Ansicht,

daß das Risiko eines deutlichen Benzodiazepin-Entzugssyndroms zumindest bei mittelfristiger Anwendungsdauer sehr gering ist (90,7). Andererseits mag gerade wegen der Ähnlichkeit der Symptome, die zur Verschreibung von Benzodiazepinen Anlaß geben, und derjenigen, die den Entzug kennzeichnen, dazu führen, daß letzterer zu selten erkannt wird und deshalb in der Literatur unterrepräsentiert ist (90,113).

Grundsätzlich nimmt das Risiko, Entzugssymptome zu erleiden, mit der Dauer und der Höhe der täglichen Dosis zu, d. h. von Abstinenzerscheinungen nach niedrigdosierter Benzodiazepineinnahme wird vor allem nach langer, oft jahrelanger regelmäßiger Anwendung berichtet. Ebenso liegen Entzugssymptome nach kurzer Einnahmedauer oft sehr hohe Einzeldosen zugrunde (90,92,147). Begünstigende Faktoren für die Entwicklung physischer Abhängigkeit sind Alkoholismus und Drogensucht in der eigenen oder der Familienanamnese (99,129).

Die genaue Wirkungsweise der Benzodiazepine auf zellulärer und molekularer Ebene ist Gegenstand reger Forschungsaktivitäten. Man hofft damit auch die Mechanismen, die zu Toleranz und Abhängigkeit führen, besser verstehen zu lernen. Der augenblickliche Stand der Erkenntnis legt die Hypothese eines Rezeptorkomplexes für Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Benzodiazepine in Verbindung mit einem Chlorid-Kanal im zentralen Nervensystem (ZNS) nahe. Substanzen, die die Wirkung von GABA, dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im ZNS, erhöhen, haben sedative und antikonvulsive Eigenschaften. Die physiologischen Wirkungen von GABA werden am Rezeptor über eine Erhöhung der Chlorid-Durchlässigkeit (Conductance) vermittelt, die noch gesteigert wird, wenn Benzodiazepine mit ihren spezifischen Bindungsstellen interagieren (52,53,104,116,133).

Aufgrund von Tierversuchen ist anzunehmen, daß nach längerer Gabe von Medikamenten, die die GABA-Wirkung vermehren, ein Gewöhnungsvorgang die ursprüngliche GABA-Funktion wiederherstellt (90). Ein mögliches Erklärungsmodell für Entzugerscheinungen wäre nun, daß das Absetzen dieser Substanzen eine akute Verminderung der GABA-Wirkung mit sich bringt. Immerhin konnten experimentell an Tier und Mensch mit dem GABA-Antagonisten Pentylenetetrazol Konvulsionen ausgelöst werden (50). Dies und eine im Striatum nachgewiesene Abnahme an GABA-Bindung nach chronischer Diazepam- oder Phenobarbi-

talbehandlung geben Hinweise, daß ein GABA-Funktionsabfall an den Entzugerscheinungen nach Absetzen von Benzodiazepinen und Barbituraten zumindest beteiligt ist (60,103,105).

Eine weitere Hypothese setzt voraus, daß die Produktion oder Freisetzung eines endogenen Benzodiazepinrezeptor-Liganden durch Benzodiazepinrezeptoren über negative Rückkopplung gesteuert wird. Eine längerdauernde Besetzung der Rezeptoren durch exogen zugeführte Benzodiazepine würde die Menge an endogenen Liganden reduzieren, was nach Absetzen der Medikation zu einem Mangel an diesen führte und die Entzugerscheinungen auslöste (92,122). Einschränkend ist hinzuzufügen, daß bislang kein solcher Ligand gefunden worden ist.

Eine weitere Erklärung könnten die Wirkungen der Benzodiazepine auf Anzahl und/oder Empfindlichkeit der Rezeptoren sein. Speth und Mitarbeiter (131) stellten unter Diazepam eine Zunahme der Benzodiazepin-Bindungsstellen fest, was allerdings Scharf und Feil (122) nur für Clorazepam und Lorazepam, Möhler et al (105) und Chiu und Rosenberg (18) nicht bestätigen konnten. Die Daten von Speth und Mitarbeitern legen den Schluß nahe, daß Benzodiazepinrezeptoren einem hohen Umsatz unterworfen sind oder in inaktiver Form vorliegen und unter dem Einfluß von zugeführten Benzodiazepinen vermehrt gebildet bzw. aktiviert werden. Beim Absetzen der Medikation wären dann unverhältnismäßig viele unbesetzte spezifische Benzodiazepinrezeptoren vorhanden, die die Auslöser des Entzugssyndroms darstellten.

Interessanterweise wurden vor wenigen Jahren bei der Untersuchung neuer Imidazobenzodiazepine Substanzen mit hoher Rezeptoraffinität, aber ohne eine der Benzodiazepin-typischen Wirkungen entdeckt. Nach bestimmten Kriterien (Verhalten von Tieren im Versuch, biochemische und elektrophysiologische Eigenschaften) wurde eine Ro 15-1788 genannte Substanz für toxikologische und klinische Untersuchungen ausgewählt (60). Ro 15-1788 zeigt eine geringe Toxizität, selbst hohe Dosen werden gut vertragen (10,26,28,60). Die Rezeptoraffinität von Ro 15-1788 im ZNS war in vitro das Zwei- bis Vierfache, in vivo die Hälfte derjenigen von Diazepam (60,103). Die autoradiographische Darstellung der Bindungsstellen im Gehirn zeigte keine Unterschiede zu Clonazepam, jedoch im Ventrikelbereich solche zu Flunitrazepam. Deutlicher waren die Unterschiede in der Peripherie, wo z.B. im Nieren- und Neben-

nierenbereich Flunitrazepam und Diazepam eine hohe, Ro 15-1788 eine geringe Affinität entfalteten. Für eine mögliche klinische Anwendung bedeutend ist die Tatsache, daß Ro 15-1788 keine Affinität zu den Bindungsstellen von Flunitrazepam und 3-Methylclonazepam (Ro 11-3128) auf *Schistosoma mansoni*, dem Erreger der Schistosomiasis oder Bilharziose, zeigt (60,103,106).

Trotz der Affinität zu den zentralen Benzodiazepinrezeptoren unterscheidet sich das Interaktionsmuster des Antagonisten von dem der Agonisten: GABA, das die Bindungsrate der Agonisten steigert, zeigt bei Ro 15-1788 keine Wirkung. Darüberhinaus verträgt sich die Thermodynamik der Bindung von Ro 15-1788 mit der Ansicht, daß bei höheren physiologischen Temperaturen nur der Agonist eine Konformationsänderung des Rezeptors bewirkt (52,106).

Bei Tieren verschiedener Arten, in denen klassische Benzodiazepine charakteristische Wirkungen entfalten, zeigt die Testsubstanz einigen Untersuchungen zufolge keinerlei Effekt, der auf die Stimulierung von Benzodiazepinrezeptoren zurückzuführen wäre (10,60,103,117,118,121). In anderen Studien wird von einer gewissen antikonvulsiven und antiaversiven Wirkung unter hohen Dosen berichtet. Dies und Ergebnisse aus Tierversuchen zur Drogenunterscheidung legen die Vermutung nahe, daß Ro 15-1788 in hohen Dosen eine partiell agonistische Wirkkomponente aufweist (22,50,65,86,110).

File und Mitarbeiter (41) berichten über eine mit zunehmender Dosis verschwindende sehr schwache anxiogene Wirkung von Ro 15-1788, die in einem sozialen Interaktionstest an Ratten festgestellt wurde. Ebenfalls an Ratten konnten dieselben Autoren eine signifikante Zunahme des Explorationsverhaltens unter Ro 15-1788 messen, was sie als Beleg für Eigenwirkungen des Antagonisten ansehen (42).

Am Menschen zeigte die Substanz in Dosen bis zu 600 mg keinerlei objektivierbare Veränderungen in einer umfangreichen psychometrischen Testbatterie, die sich als sehr sensitiv für Benzodiazepin-induzierte pharmakologische Wirkungen erwiesen hatte. In einer sechzehn Items umfassenden Selbstbeurteilungsskala fanden sich unter 400 mg und 600 mg Ro 15-1788 nur Änderungen bezüglich des Kriteriums "stark-schwach", was ein Hinweis für eine leichte muskelrelaxierende Wirkung des Antagonisten unter hohen Dosen sein könnte (27). Dieses

Ergebnis und elektrophysiologische Beobachtungen (125) stehen mit den entsprechenden Erkenntnissen aus einigen Tierversuchen im Einklang, daß Ro 15-1788 in höheren Dosen leichte agonistische Wirkungen entfaltet (s.o.).

Ungeachtet dieser noch ungeklärten Fragen bezüglich einer leichten agonistischen und/oder invers agonistischen intrinsischen Aktivität der Substanz, sind ihre antagonistischen Wirkungen eindeutig: In zahlreichen Studien wurde gezeigt, daß Ro 15-1788 die Wirkungen von Benzodiazepinen sowohl bei Tieren als auch beim Menschen antagonisiert. Im einzelnen verhinderte Ro 15-1788 folgende Wirkungen, welche durch die zentralen Benzodiazepinrezeptoren vermittelt werden (10,11, 28,60):

- antikonvulsive Wirkung
- sedativ-hypnotische Wirkung
- ataktisch-muskelrelaxierende Wirkung
- Verhinderung streßinduzierter Magensäureproduktion
- Atemdepression
- anterograde Amnesie

Keinen Antagonisierungseffekt zeigt Ro 15-1788 am peripheren Benzodiazepinrezeptor, noch für diejenigen Benzodiazepinwirkungen, welche durch unspezifische Wechselwirkungen hervorgerufen werden. So ist er nicht in der Lage, die seltene letale Wirkung von Benzodiazepinen, die offensichtlich Folge einer toxischen Membranreaktion ist, zu antagonisieren (60). Die Selektivität des Antagonisten ist sehr hoch. Er zeigte keinen Einfluß auf zentral dämpfende Wirkungen von Barbituraten, Athanol, Meprobamat, Ketamin, Valproat und Morphin (60). Die experimentellen Befunde belegen, daß die Wirkdauer von Ro 15-1788 kürzer als diejenige von 3-Methylclonazepam ist und im Bereich von drei bis vier Stunden liegt (25,28). In einer nach unserer Studie veröffentlichten Arbeit bestimmten Klotz und Mitarbeiter (70) eine Plasmahalbwertszeit von knapp einer Stunde.

Mögliche klinische Anwendungen von Ro 15-1788 ergeben sich direkt aus seinen eben genannten Wirkungen. Bei diagnostischen und chirurgischen Eingriffen, die unter Benzodiazepinen allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten durchgeführt werden, könnte der sedativ-hypnotische Effekt erstgenannter zum gewünschten Zeitpunkt beendet werden, was die Kooperationsfähigkeit des Patienten sofort wiederherstellen

und die notwendige Überwachungszeit verkürzen würde (28,60). Im Falle von Vergiftungen zufälliger Art oder in Selbsttötungsabsicht, an denen mit steigender Verbreitung Benzodiazepine zunehmend beteiligt sind, kann die potenzierende Wirkung auf andere Medikamente, die über die spezifischen Rezeptoren erfolgt, beseitigt werden; der unspezifische Effekt durch eine hohe Dosis (s.o.) natürlich nicht.

3-Methylclonazepam, das sehr wirksam gegen *Schistosoma mansoni* ist, aber ausgeprägte zentrale Nebenwirkungen zeigt, kann vermutlich in Verbindung mit Ro 15-1788 eingesetzt werden, da dieses die antibiotischen Wirkungen nicht antagonisiert (60). Weiterhin bietet sich der Antagonist als Hilfsdiagnostikum zum Benzodiazepinnachweis bei unklaren neurologischen und psychiatrischen Fällen an.

Für die Forschung konnte man erwarten, daß sich Ro 15-1788 als ein sehr nützliches Werkzeug zur Bestimmung der Struktureigenschaften erweisen werde, die Moleküle aufweisen müssen, um von Benzodiazepinrezeptoren erkannt und gebunden zu werden und um diejenigen Konformationsänderungen des Rezeptorproteins zu bewirken oder zu verhindern, die die typischen Benzodiazepinwirkungen hervorrufen. Auch die Untersuchung der Frage nach dem Vorhandensein endogener Liganden für Benzodiazepinrezeptoren sollte mit dem Rezeptorantagonisten vorangetrieben werden können.

Bei der Suche nach Grundlagen der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung unter Benzodiazepinen - und hier schließt sich der Kreis - konnte man hoffen, in dem Antagonisten ein hilfreiches Werkzeug gefunden zu haben, da mit der Verdrängung wirksamer Benzodiazepine vom Rezeptor ein abrupter Entzug viel schneller als durch Metabolisierung und Elimination zu erzeugen ist.

In der Tat zeigte sich, daß Ro 15-1788 bei Tieren verschiedener Arten, die regelmäßig über Zeiträume von 24 Stunden bis sechs Monaten Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam, Triazolam, Flurazepam) in höheren Dosen erhalten hatten, deutliche Entzugerscheinungen auslöste (21,90,91,98,121). (Eine Ausnahme bildete das sehr kurzwirksame Midazolam bei einer einzigen Tagesdosis (21).) Zwar differierten die Entzugssyndrome in Qualität und Quantität zwischen den einzelnen Tierspezies erheblich, zwar fanden die einen Autoren stärkere Entzugerscheinungen unter Ro 15-1788 als nach Absetzen der Benzodiazepine und die anderen das genaue Gegenteil, doch bestätigten

alle die Auslösbarkeit von Symptomen durch Ro 15-1788, die so oder so ähnlich auch nach Absetzen einer längerfristigen Benzodiazepinmedikation beobachtet worden waren.

Wir stellten uns die Frage, ob Ro 15-1788 nach einer einzigen hohen Benzodiazepindosis bei gesunden freiwilligen Versuchspersonen ohne Zeichen von Ängstlichkeit Entzugerscheinungen auszulösen vermag, d.h. ob eine Abhängigkeitsbildung durch Benzodiazepine bereits nach 24 Stunden mit dem Antagonisten zu demaskieren ist. (Zwei nach unseren Versuchen publizierte Arbeiten bestätigten unseren Ansatz insofern, als Ro 15-1788 bereits nach einer eintägigen kontinuierlichen Diazepammedikation bei einem Teil der untersuchten Paviane Entzugerscheinungen auslöste (91) und Ro 15-1788 24 Stunden nach einer einmaligen Clordiazepoxid-, Diazepam- oder N-Desmethyldiazepamgabe bei Eichhörnchen Verhaltensänderungen bewirkte, die mit der Antagonisierung von Restwirkungen allein nicht zu erklären waren (130).)

Wir entschieden uns, den Antagonisten einmal kurz nach der Benzodiazepinapplikation und ein zweites Mal nach 24 Stunden zu geben. Der letztere Zeitpunkt wurde so gewählt, daß Benzodiazepinmoleküle noch im Blut zirkulierten, was bei den Halbwertszeiten der verwendeten Benzodiazepinderivate von ca. fünfzehn und gut zwanzig Stunden anzunehmen war, und um andererseits eventuell zu erwartende Adaptationsvorgänge funktioneller und/oder molekularer Art in dieser Zeit zu ermöglichen (s.o.).

Für die Erfassung von Entzugerscheinungen haben wir ein Arsenal von psychometrischen Tests für situative Angst, Befindlichkeit und Konzentrationsleistung sowie von verschiedenen biophysikalischen und endokrinologischen Parametern zusammengestellt. Zusätzlich untersuchten wir die Kinetik des Antagonisten.

3. Methodik

3.1. experimentelles Design

Unsere Untersuchung wurde als randomisierte Einfachblindstudie mit drei Gruppen à sechs Probanden angelegt. Die Randomisierungsliste stammte vom Zufallsgenerator der Schering AG Berlin. Über Teilbereiche des Versuchs konnte sogar der Charakter einer Doppelblindstudie gewahrt werden, da die Untersucher der jeweils zweiten Versuchstage nicht über das verabreichte Medikament informiert wurden.

3.2. Versuchspersonen

Als freiwillige Probanden durften nur gesunde Männer im Alter von 18 bis 36 Jahren teilnehmen. In der Tat waren die 18 Versuchspersonen zwischen 19 und 35 Jahre alt. (Durchschnittsalter: 26,1 Jahre, Standardabweichung: 3,3 Jahre) Ihr durchschnittliches Körpergewicht betrug 71,4 kg mit einer Standardabweichung von 7,5 kg und einem Bereich von 59 bis 84 kg. Sie durften keine auffällige Anamnese aufweisen, in den zwei Wochen vor dem Versuch keine Medikamente eingenommen haben und zum Zeitpunkt der Studie an keiner Erkrankung leiden.

Um ein Mindestmaß an Kooperation in den psychometrischen Tests - vor allem in den Angst- und Befindlichkeitstests - zu erreichen, haben wir extreme "Represser" (Kandidaten mit stark repressiver Angstverarbeitung, d.h. mit einem Score von unter 15 in der Repression-Sensitization-Skala (R-S-S)) ausgeschlossen (75).

3.3. Ethik und Sicherheit

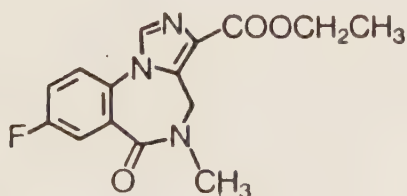
Die Substanz Ro 15-1788 wurde vom Bundesgesundheitsamt für klinische Untersuchungen freigegeben, Flunitrazepam und Lormetazepam sind seit einigen Jahren im Handel und weisen wie alle Benzodiazepine eine große therapeutische Breite auf. Die Probanden wurden von den ärztlichen Leitern schriftlich und mündlich über Verlauf und Risiken des Versuchs aufgeklärt und darauf hingewiesen, daß sie bis zu DM 500.000 über die

Schering AG Berlin versichert seien. Die Teilnehmer gaben eine schriftlich Einverständniserklärung ab.

3.4. Pharmaka

3.4.1. Ro 15-1788

Die chemische Bezeichnung des Benzodiazepinantagonisten Ro 15-1788 lautet Ethyl-8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazpin-3-carboxylat, die entsprechende Strukturformel hat folgende Gestalt (52,60):

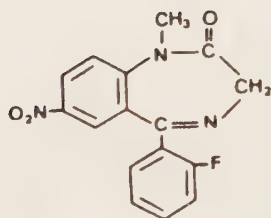


Die Halbwertszeit von Ro 15-1788 liegt bei etwa einer Stunde (70).

Wir wählten eine sehr hohe Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht i.v., die über einen Zeitraum von 60 Sekunden injiziert wurde. Absicht dieser Dosiswahl war, selbst geringste Adaptationen auf molekularer Ebene im Sinne einer Gewöhnung mit Ro 15-1788 sicher zu demaskieren.

3.4.2. Flunitrazepam

Flunitrazepam befindet sich seit 1979 im Handel. Als Indikationen werden chronische Schlafstörungen, Narkoseprämedikation und -einleitung und Sedierung unter Intensivpflege angegeben. Die chemische Bezeichnung lautet 5-(o-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, die Strukturformel sieht folgendermaßen aus (2):



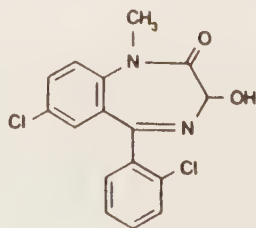
Die Halbwertszeit liegt im Bereich von 20 Stunden, die Inhibitionskonstante beträgt 2,8 nmolar (84).

Ein Milliliter Injektionslösung enthält ein Milligramm Flunitrazepam und 15 mg Benzylalkohol als Konservierungsmittel in Wasser.

Wir verwendeten eine Dosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht i.v., was einer Dosis zur Narkoseeinleitung entspricht. Die Injektionszeit betrug einheitlich 60 Sekunden.

3.4.3. Lormetazepam

Lormetazepam wird seit 1980 für Ein- und Durchschlafstörungen, zur Prämedikation und Basissedierung in der Anästhesie und in der Intensivpflege verwendet. Der genaue chemische Name lautet (7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on, die Strukturformel sieht folgendermaßen aus (1):



Die Halbwertszeit von Lormetazepam liegt im Bereich von zehn bis fünfzehn Stunden, die Inhibitionskonstante als Ausdruck der Rezeptoraffinität beträgt 2,5 nmolar (1,84).

Das intravenös-injizierbare Medikament enthält pro Milliliter 0,2 mg Lormetazepam und 0,5 g Propylenglykol in wäßriger Lösung.

In unserer Studie verwendeten wir eine relativ hohe Dosis von 0,06 mg/kg Körpergewicht i.v., die wir ebenfalls über einen Zeitraum von 60 Sekunden applizierten.

3.4.4. Placebo

Als Placebo injizierten wir fünfundzwanzigprozentige Propylenglykollösung, das Lösungsmittel von Lormetazepam, in einer Dosis von 4 ml/70 kg Körpergewicht.

3.5. Meßparameter

3.5.1. psychometrische Meßparameter

3.5.1.1. Visuelle Analogskala

Ein in der Anwendung äußerst einfacher Befindlichkeitstest ist die visuelle Analogskala. Eine 100 mm lange, mit zwei kurzen Querstrichen begrenzte senkrechte Linie ist an ihrem oberen Ende mit "äußerstes Wohlbehagen", an ihrem unteren Ende mit "äußerstes Mißbehagen" beschriftet. Der Proband muß mit einem Kreuz markieren, auf welcher Höhe dieses Stimmungsbaremeters er sein augenblickliches Befinden ansetzt.

Der Abstand des Kreuzmittelpunktes vom unteren Ende der Skala in Millimetern ergibt den Score. Einsichtigerweise umfaßt er eine Spannbreite von null für äußerstes Mißbehagen bis zu 100 Punkten für äußerstes Wohlbehagen (143).

3.5.1.2. State-Trait-Angstinventar (STAI-G)

Beim State-Trait-Angstinventar (STAI-G) handelt es sich um die deutsche Adaptation des von Spielberger, Gorsuch und Lushene entwickelten State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Die zwei Skalen des STAI-G mit jeweils 20 Items dienen zur Erfassung von Angst als Eigenschaft (Trait) und Angst als

Zustand (State). Letztere wird definiert als ein emotionaler Zustand, der gekennzeichnet ist durch Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innere Unruhe und Furcht vor zukünftigen Ereignissen sowie durch eine erhöhte Aktivität des autonomen Nervensystem. Angst als vorübergehender emotionaler Zustand variiert in der Intensität über Zeit und Situationen.

Angst als Eigenschaft oder Ängstlichkeit bezieht sich demgegenüber auf ein relativ stabiles Persönlichkeitsmerkmal und ist Ausdruck der Neigung, Situationen als bedrohlich zu bewerten und hierauf mit einem Anstieg der Zustandsangst zu reagieren (83).

Zur Bestimmung der Angst als Eigenschaft dient die Skalenform X2, für die Ermittlung der Angst als Zustand die Form X1. In beiden Tests sind zwanzig kurzen Sätzen, die der Selbstbeschreibung dienen, durch Ankreuzen jeweils eine der vier Antwortmöglichkeiten "fast nie, manchmal, oft, fast immer" (X2) bzw. "überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich, sehr" (X1) zuzuordnen. Einige der Aussagen sind in Richtung Angst, die anderen in Richtung Angstfreiheit formuliert.

In der Auswertung werden den vier Antwortmöglichkeiten jeder Frage die Zahlen eins bis vier derart zugeordnet, daß das höchste Angstniveau der Zahl vier, das niedrigste der Zahl eins und die Zwischenwerte zwei und drei entsprechen. Die möglichen Gesamtscores überstreichen bei jeweils zwanzig Feststellungen einen Bereich von 20 bis 80, wobei letzteres die größte Angst beschreibt, ersteres Angstfreiheit (83).

3.5.1.3. Erlanger Angstskala Situativ (EAS-S)

Die Erlanger Angstskala Situativ mißt wie der STAI-G-X1 die augenblickliche Angst. Diese Redundanz an situativen Angsttests war beabsichtigt, damit bei eventuell bestehenden Unterschieden in den Zielparametern der beiden Tests ein größerer Bereich abgedeckt werden konnte. Die EAS-S enthält fast nur angstbesetzte Adjektive in den 24 Sätzen zur Selbstbeschreibung; sie stößt somit im klinischen Anwendungsbereich bei ernsthaft Erkrankten auf weniger Befremden. Ansonsten ist sie analog zum STAI-G-X1 aufgebaut.

Zur Auswertung werden die Antwortmöglichkeiten jeder einzelnen Frage "sehr, ziemlich, wenig, gar nicht" so mit den Zahlen eins bis vier korreliert, daß die größte Angst vier, die geringste eins entspricht. Bedingt durch die größere

Anzahl an Items bewegen sich die möglichen Gesamtsummen zwischen 24 und 96 (46).

3.5.1.4. Befindlichkeits-Skala (Bf-S')

Die Befindlichkeits-Skala ist eine Eigenschaftswörterliste, die als Test zur Erfassung der momentanen Befindlichkeit entwickelt wurde und dementsprechend besonders für Längsschnitt-Untersuchungen an einzelnen Probanden oder Gruppen von Probanden geeignet ist. Der Testwert reflektiert den aktuellen subjektiven Befindenzustand in einem ganz globalen Sinne, was mit der Bezeichnung "Befindlichkeit" zum Ausdruck gebracht wird. Der Test existiert in zwei Parallelformen Bf-S und Bf-S', für deren letztere wir uns entschieden haben. Gegensatzpaare von Eigenschaftswörtern charakterisieren durchgehend gegensätzliche Zustände des "Zumuteseins", wobei sich jeweils ein Extrem auf einen Zustand gesteigerten und das andere auf einen solchen beeinträchtigten Wohlbefindens bezieht.

Die Antwortmöglichkeiten "eher" für das erste, "eher" für das zweite Adjektiv eines jeden Gegensatzpaares und "weder - noch" werden folgendermaßen mit den Zahlen null bis zwei verbunden: null Punkte für ein Kreuz hinter einem Eigenschaftswort, das den positiven Pol eines Begriffspaares bildet, ein Punkt für ein Kreuz in der Rubrik "weder - noch" und zwei Punkte für ein Kreuz hinter einem Eigenschaftswort, das den negativen Pol eines Begriffspaares beschreibt. Mithin ergibt sich bei 24 Items eine Spanne von null Punkten für keine bis 48 Punkte für die maximale Beeinträchtigung des Befindens (150).

3.5.1.5. Beschwerdenliste (B-L)

Die Beschwerdenliste erfaßt das Ausmaß subjektiver Beeinträchtigung durch körperliche und Allgemeinbeschwerden; sie eignet sich für Querschnitt- und Längsschnittuntersuchungen an einzelnen Probanden oder Probandengruppen. Über die Dokumentation individueller Beschwerdekomplexe hinaus ermöglicht sie die Berechnung eines Summenscores aus den als Testitems dienenden Beschwerden. Die Testung trägt nur zur Zustandsdiagnose, aber nicht zur nosologischen Diagnose bei.

Wir gaben der B-L vor der Parallelform B-L' den Vorzug, da

die Items der ersteren in größerem Umfange Beschwerden enthalten, die als körperliche Symptome des Entzugs angesehen werden können.

Hinter den aufgeführten Beschwerden gibt es jeweils vier Möglichkeiten, ein Kreuz zu setzen, welche von "stark" über "mäßig" und "kaum" zu "gar nicht" reichen. In absteigender Intensität werden diesen Antworten die Zahlen drei, zwei, eins und null zugeordnet, so daß die mögliche Gesamtsumme einen Bereich von null für Beschwerdefreiheit bis 72 für das Höchstmaß an Beschwerden überstreicht (149).

3.5.1.6. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2)

Der sogenannte Test d2 ist ein Konzentrationsleistungstest, der in vielen Bereichen der Testpsychologie eingesetzt wird. Wir verwendeten ihn, um die Benzodiazepin-antagonisierende Wirkung von Ro 15-1788 auf das Leistungsverhalten d.h. auf Konzentrationsfähigkeit, Koordination etc. zu quantifizieren und eventuell vorhandene agonistische Eigenwirkungen von Ro 15-1788 im Sinne einer Ataxie, Benommenheit etc. belegen zu können.

Auf dem Testbogen bilden in unregelmäßiger Abfolge die Kleinbuchstaben d und p, um die sich jeweils ein bis vier Striche gruppieren, vierzehn Zeilen zu je 47 Buchstaben. Aufgabe des Probanden ist es, in vorgegebener Zeit alle d mit genau zwei Strichen (d2) mit einem Schrägstrich anzustreichen und alle p sowie alle d mit ungleich zwei Strichen unverändert zu lassen.

Nach dem Startsignal beginnt der Proband in der ersten Zeile von links nach rechts die geforderten Buchstaben durchzustreichen. Nach fünfzehn Sekunden wird er, unabhängig davon, wie weit er gekommen ist, vom Versuchsleiter aufgefordert, in derselben Weise die Buchstaben der zweiten Zeile zu markieren. In weiteren Abständen von fünfzehn Sekunden gibt der Versuchsleiter Kommandos zum Wechsel der Zeilen, so daß der Versuch nach drei Minuten und 30 Sekunden beendet ist.

Die Tests werden folgendermaßen ausgewertet: Der Stellenwert des zuletzt markierten Buchstaben jeder Zeile wird bestimmt und die Summe dieser vierzehn Werte gebildet (GZ). mit geeigneten Schablonen werden die Auslassungsfehler (F 1) - ein d2 wurde nicht markiert - und die Verwechslungsfehler (F 2) - ein Nicht-d2 wurde angestrichen - ausgezählt. Von der

Gesamtzahl (GZ) als Ausdruck der Aktivität wird die Summe der Fehler subtrahiert, was den Gesamtscore (GZ-F) ergibt (12).

3.5.1.7. freie Befragung

An beiden Versuchstagen wurde nach der Antagonistengabe eine freie Befragung durchgeführt. Der Aufforderung, der Proband möge schildern, was er bei und nach den jeweils zwei Injektionen bemerkt und verspürt habe, folgten Fragen nach einzelnen Symptomen wie Schwindel, Übelkeit, Beklemmung und Angst.

3.5.2. biophysikalische Meßparameter

3.5.2.1. Elektroenzephalogramm und Okulogramm (EEG)

Das Elektroenzephalogramm und das Okulogramm dienten zur Bestimmung der Schlaftiefe und der Latenzzeit, d.h. der Zeit zwischen Injektionsbeginn und dem Eintreten der Medikamentenwirkung.

Wir verwendeten mit Kollodium 4% fixierte Klebeelektroden, die nach folgendem Muster über der vermuteten dominanten Hemisphäre d.h. der linken bei Rechtshändern und der rechten bei Linkshändern verteilt wurden: Die frontale Elektrode befand sich senkrecht über dem Auge in der Mitte zwischen Braue und Haaransatz, die okzipitale zwei Querfinger parietal und lateral der Protuberantia occipitalis, die aurikuläre unmittelbar vor dem Tragus und die zentrale ungefähr zwei Querfinger paramedian, so daß der Abstand zu allen drei oben genannten Elektroden gleich groß war. Dem Okulogramm dienten zwei Elektroden, die unmittelbar an den lateralen Augenwinkeln saßen. Geerdet wurde über eine mediane Elektrode wenige Millimeter über der Nasenwurzel. Die ersten drei Kanäle des EEG-Aufzeichnungsgerätes registrierten die Potentialschwankungen zwischen der frontalen, der zentralen und der okzipitalen Elektrode auf der einen und der aurikulären auf der anderen Seite. Der vierte Kanal zeichnete die Spannungsdifferenzen der beiden okulären Elektroden auf.

Die Erstellung des Vigilosomnogramms erfolgte nach der von Loomis entwickelten und von Kugler erweiterten Einteilung der Schlaftiefe (77).

3.5.2.2. Elektrokardiogramm (EKG)

Da uns das Elektrokardiogramm nur zur Überwachung und zur Bestimmung der Herzfrequenz diente, begnügten wir uns mit der Ableitung I nach Einthoven, die wir über EEG-Klebeelektroden auf dem fünften Kanal unseres Aufzeichnungsgerätes registrierten.

3.5.2.3. arterieller Blutdruck

Der Blutdruck wurde am ersten Versuchstag unblutig diskontinuierlich jede Minute durch einen Blutdruckmonitor mit Oberarmmanschette bestimmt. Die Messungen des zweiten Tages wurden manuell mit Stethoskop und einer aufblasbaren Manschette nach Riva-Rocci durchgeführt.

3.5.2.4. Hauttemperatur

Über einen kleinen Fühler an der Fingerbeere des linken Mittelfingers wurde die Hauttemperatur gemessen. Sie sollte uns einen Eindruck über die Wirkung der Benzodiazepine und des Antagonisten auf das periphere Kapillarbett geben (8).

3.5.2.5. kapillärer Sauerstoffpartialdruck

Der Sauerstoffpartialdruck im Blut als Ausdruck der Atemtätigkeit wurde von einem entsprechenden Monitor transkutan mit einer subklavikulär auf dem großen Brustmuskel gelegenen Elektrode ermittelt. Da uns die relativen Partialdruckänderungen interessierten, verzichteten wir auf eine luftdruckabhängige Absoluteichung, sondern beschränkten uns auf eine Standardeichung.

3.5.3. hormonelle Meßparameter

3.5.3.1. Noradrenalin

Noradrenalin im Blut wird zum überwiegenden Teil aus terminalen postganglionären sympathischen Nervenfasern freigesetzt. Obwohl nur ein kleiner Teil des freigesetzten Noradrenalins

in die Blutzirkulation gelangt, können diese Spiegel als Indikator für die Sympathikusaktivität, d.h. als Maß für den Austausch der Information des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems mit viszerale Organen gelten (32, 45). Darüberhinaus konnte festgestellt werden, daß der Noradrenalin Spiegel im Blut deutliche Hinweise auf die sympathische neuronale Aktivität im Gehirn gibt (s.36).

Die Bestimmung des Noradrenalin Spiegels im Blut sollte Hinweise auf Entzugsphänomene wie Angst und innere Spannung geben. In Tierversuchen ist ein Anstieg des Plasmanoradrenalins unter Streß sehr gut belegt (29). Darüberhinaus zeigt eine Reihe von Daten die Wirkungen von Psychopharmaka auf diese streßinduzierten Änderungen der biogenen Amine (145). Ein weiteres Ziel unserer Untersuchung war es, die direkten Wirkungen der Benzodiazepine auf das sympathische Nervensystem zu messen und zu untersuchen, inwieweit diese Einflüsse durch Ro 15-1788 antagonisiert werden können. Dazu diente auch die Gegenüberstellung physiologischer und psychometrischer Ergebnisse auf der einen und von Noradrenalinänderungen auf der anderen Seite.

Mit NH₄-Monovetten zu 10 ml, in die 100 µl Gluthation 12,5% pipettiert worden waren, wurde das Blut entnommen, in Eis gestellt und nach einer Wartezeit von etwa fünfzehn Minuten bei zwei Grad Celsius und 3500 Umdrehungen pro Minute eine Viertelstunde zentrifugiert. Das gewonnene Serum von ca. 4 ml wurde in Kunststoffröhrchen bei -30 Grad Celsius tiefgefroren.

Noradrenalin wurde durch Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie mit elektrochemischer Detektion bestimmt (3).

3.5.3.2. Cortisol

Die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde wird über das hypothalamisch-hypophysäre System gesteuert. Neben einer zirkadianen Rhythmik finden sich Änderungen des Plasmacortisols unter verschiedenen Medikamenten und Streßbelastungen, weshalb wir zum Nachweis eventueller Benzodiazepin- oder Antagonistenwirkungen bzw. Entzugserscheinungen bis zu 90 Minuten nach der Gabe von Ro 15-1788 das Cortisol im Blut bestimmten (32,39,66,94).

Zur Blutentnahme bedienten wir uns normaler Serummonovetten mit einem Fassungsvermögen von 10 ml, die nach vorsichtigem

Wenden 30 bis 60 Minuten in Eisbad und Kühlschrank stehen gelassen wurden. Das Serum wurde bei zwei Grad Celsius und 3500 Umdrehungen pro Minute über eine Viertelstunde abzentrifugiert, anschließend in jeweils zwei Reaktionsgefäße pipettiert und bei -30 Grad Celsius eingefroren.

Cortisol wurde mit einem käuflichen Radioimmunoassay (RIA) der Firma Diagnostic Products Corporation bestimmt. Die Seren werden dabei in Citrat-Puffer verdünnt, wobei das Cortisol vom Transportprotein getrennt und die Bindungsfähigkeit des im Test verbleibenden Transcortins gehemmt wird.

Bei gesunden Normalpersonen sind von verschiedenen Laboratorien folgende Cortisolkonzentrationen in Serum und Plasma festgestellt worden (56):

vormittags: 138 - 690 nmol/l

nachmittags: 55 - 331 nmol/l

3.5.3.3. Prolaktin

Die Freisetzung von Prolaktin, einem Proteohormon, das in spezifischen azidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird, steht unter dem hemmenden Einfluß des Dopamins. Obwohl beim Tier über 80 biologische Funktionen für Prolaktin bekannt sind, hat es beim Menschen nur zwei gesicherte Aufgaben: einen fördernden Einfluß auf Mammogenese und Laktation bei der Frau und eine hemmende Wirkung auf die Gonadenfunktion. Physiologisch ist Prolaktin während der Schwangerschaft, beim Stillen, im Schlaf und in Streßsituationen erhöht (32,38,56,58,109).

Neben der Frage nach der direkten Wirkung der Benzodiazepine auf den Prolaktinspiegel und eventuell erkennbarer Einflüsse durch Ro 15-1788, sollte das Prolaktin als Parameter für allfällige Entzugerscheinungen dienen.

Der Abnahmemodus war derselbe wie für Cortisol (s.o.).

Zur Bestimmung von Prolaktin wurde ein Radioimmunoassay (RIA) verwendet. Die Referenzwerte für Männer liegen bei dem verwendeten RIA zwischen 2,4 bis 12,8 ng/ml, die Nachweisgrenze bei 1,5 ng/ml (56).

3.5.3.4. Wachstumshormon

Das Wachstumshormon ist ein artspezifisches Proteohormon, das beim Menschen aus 118 Aminosäuren besteht. Es wird in den

eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Neben seinen physiologischen Funktionen der Wachstums- und Stoffwechselsteuerung unterliegt seine Ausschüttung dem Einfluß verschiedener Medikamente und äußerer Streßstimuli (32, 39).

Untersuchungsziel und Abnahmemodus waren für das Wachstumshormon die gleichen wie für Cortisol (s.o.).

Der Wachstumshormonspiegel wurde mit einem käuflichen Radioimmunoassay (HGH-KIT-Serono) bestimmt. Seine untere Nachweisgrenze liegt bei 0,3 ng/ml (56).

3.5.4. labormedizinische Meßparameter

3.5.4.1. Hämoglobin und Hämatokrit

Die Hämoglobin- und Hämatokritbestimmungen dienten der Feststellung von Verdünnungseffekten durch die Injektionen und vor allem durch die Blutabnahmen.

In handelsüblichen Heparinröhrchen wurde das mit einer Einmalspritze abgenommene Blut nach vorsichtigem Mischen zur Bestimmung ins Labor geschickt.

3.5.4.2. Blutzucker

Die Messung des Blutzuckers sollte eventuell auftretende Blutzuckeranstiege unter den diabetogenen Streßhormonen aufzeigen.

Das benötigte Blut wurde mit einer Einmalspritze abgenommen und in gebrauchsblichen Röhrchen zur Bestimmung ins Labor geschickt.

3.5.5. Kinetik

Um die physiologischen und testpsychologischen Daten mit den Plasmakonzentrationen des Antagonisten in Beziehung setzen zu können, sowie um eventuelle Einflüsse der verabreichten Agonisten auf die Pharmakokinetik von Ro 15-1788 zu bestimmen, haben wir während des ersten Versuchstages zahlreiche Blutabnahmen zur Kinetikbestimmung durchgeführt.

Wir verwendeten dabei Li-Heparin-Monovetten mit einem Fassungsvermögen von 10 ml, in denen das Plasma nach einer Wartezeit von etwa einer halben Stunde bei zwei Grad Celsius und 3500 Umdrehungen pro Minute eine Viertelstunde lang abzentrifugiert wurde. Anschließend wurde das Plasma in Schraubröhrchen pipettiert und bei -30 Grad Celsius eingefroren.

Zur Bestimmung wurde ein spezifischer und sensitiver h.p.l.c.-Assay verwendet (69,70,141). Die Intra- und Inter-assay-Variationskoeffizienten betrugen 4% bzw. 5,3%, die untere Nachweisgrenze 2 ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde durch lineare Regressionsanalyse der logarithmierten Serumkonzentrationen aus dem Abfall zwischen 0,25 und 5,75 Stunden nach der Antagonistengabe, die totale Clearance aus der Fläche unter der Blutspiegelkurve (AUC) und das Verteilungsvolumen mit der Flächenmethode errechnet.

3.6. Versuchsdurchführung

Alle Versuche fanden in den Untersuchungsräumen der Abteilung für experimentelle Anästhesie an der Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München statt. Die ersten zwölf Probanden (zwei Pilotstudien und zehn reguläre Studien) wurden vom 2.7. bis zum 22.7.1983 dem Versuch unterzogen, die restlichen acht vom 17.9. bis zum 30.9.1983.

Auswahl und Aufklärung der Probanden:

Nachdem einige Tage vor dem geplanten Versuch festgestellt worden war, daß die Probanden den testpsychologischen Anforderungen entsprachen (Score in der R-S-S mindestens 15), wurden sie eingehend über den Versuch und seine Risiken informiert und um ihr schriftliches Einverständnis gebeten (s. 3.2. und 3.3.).

Vorversuchstag:

Am Vorversuchstag wurden die Probanden mit dem größten Teil der Testbatterie (STAI-G-X1, EAS-S, B-L, Bf-S', zwei Durchführungen des Tests d2) vertraut gemacht und zur Bestimmung der Grundängstlichkeit dem STAI-G-X2 unterzogen.

Dieser Vorversuchstag war in einem Teil der Fälle der Vortag des ersten Versuchstages, in einem anderen durch einen Tag (Sonntag) vom ersten Versuchstag getrennt.

1. Versuchstag (Abb. 1a)

Am Hauptversuchstag gegen 8.15 h erschienen die Probanden nüchtern (Nahrungskarenz mindestens sechs Stunden), sie sollten mindestens sieben Stunden geschlafen und am Vorabend keinen Alkohol zu sich genommen haben.

Nach einer kurzen Ruhepause wurden sie aufgefordert, die Testbatterie (STAI-G-X1, EAS-S, Bf-S', B-L, Test d2) auszufüllen. Nachdem die Klebeelektroden für EEG, Okulogramm und EKG angebracht worden waren, legten sich die Probanden auf eine gepolsterte Liege mit leicht angehobenem Kopfteil. Anschließend wurden die beiden Kanülen Abbocath 16 am linken Arm zur Entnahme der Blutproben und Abbocath 18 am rechten Arm zur Injektion jeweils in die Vena cubitalis gelegt. Vom Zeitpunkt des Legens der Zugänge bis zum Zeitpunkt -10 des Versuchs wurden immer mindestens 30 Minuten Zwischenraum eingehalten, um den möglichen Anstieg von Streßhormonen im Blut aufgrund der Einstiche wieder abklingen zu lassen. Alle benötigten Meßgeräte d.h. ein EEG-Schreiber, ein automatisches Blutdruckmeßgerät mit pneumatischer Manschette, ein Wärmemeßgerät mit Thermofühler und ein Monitor zur transkutanen Messung des Sauerstoffpartialdruckes mit entsprechender Elektrode wurden angeschlossen.

Zum Zeitpunkt -10 wurden jeweils 10 ml Blut zur Bestimmung des Noradrenalin-Plasmaspiegels, der Hormonkonzentration, und der Benzodiazepinkinetik sowie jeweils zwei Milliliter für die Ermittlung der Blutzuckerkonzentration und der Hämoglobin- und Hämatokritwerte abgenommen. Mit diesem Zeitpunkt begann der EEG-Vorlauf, wobei die Probanden die Augen geschlossen hielten. Arterieller Blutdruck, Sauerstoffpartialdruck und Hauttemperatur wurden bis zur 20. Minute minütlich notiert.

Zum Zeitpunkt -8 wurden die Probanden aufgefordert, kurz die Augen zu öffnen und ihrem augenblicklichen Befinden auf der visuellen Analogskala Ausdruck zu geben.

Zum Zeitpunkt 0, der zwischen 10 h und 10.15 h lag, wurde je nach Zuteilung auf der Randomisierungsliste das Lösungsmittel Propylenglykol als Placebo, Flunitrazepam oder Lormetazepam über 60 Sekunden in die Kanüle im rechten Arm injiziert. In der 6., 12. und 20. Minute wurde Blut zur Noradrenalinbestimmung, in der 9. und 20. Minute zur Bestimmung der drei Streßhormone, in der 16. und 20. Minute zur Kinetikmessung und in der 6., 12. und 16. Minute zur Ermittlung der Blutzucker-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte aus der Kanüle im linken Arm entnommen.

Die Gabe des Antagonisten erfolgte nach fünfzehn Minuten ebenfalls über einen Zeitraum von 60 Sekunden über die rechte Kanüle.

Nach Ablauf der 20. Minute wurden die Probanden aufgefordert, die Augen zu öffnen, und befragt, wie sie sich fühlten und ob sie sich in der Lage glaubten aufzustehen. Nach Ausstecken der EEG-Kabel und Entfernen der Meßgeräte standen die Probanden ohne nennenswerte Hilfe auf und setzten sich auf einen Stuhl, um die visuelle Analogskala und die Testbatterie im Sitzen auszufüllen. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, daß sie sich, sollte ihnen schwindlig oder übel werden, sofort wieder hinlegen sollten.

Nach Abschluß der Tests nahmen die Versuchspersonen erneut eine liegende Position ein, und die Injektionskanüle in der rechten Ellenbeuge wurde gezogen. In einem Intervall zwischen zwei EEG-Ableitungen, d.h. vor der 60. Minute wurde das freie Interview geführt.

Die weiteren Blutabnahmen verteilten sich wie folgt über den Versuchstag: Hormonmessung zur 30., 45., 60., 75. und 90. Minute, Kinetikbestimmung zur 30., 45., 60., 75., 90., 120., 150., 180., 240. und 360. Minute und Blutzucker-, Hämoglobin- und Hämatokritmessung zur 60. und 90. Minute.

Eine halbstündige EEG-Ableitung erstreckte sich von der 60. zur 90. Minute, die weiteren jeweils viertelstündigen Ableitungen begannen zur 120., 150., 180., 240. und 360. Minute im Anschluß an die entsprechenden Blutabnahmen zur Kinetikbestimmung.

Zur 45. Minute beurteilten die Probanden anhand der visuellen Analogskala ihr Befinden, zur 110. Minute wurden sie aufgefordert aufzustehen, um erneut im Sitzen die visuelle Analog-

skala und die Testserie auszufüllen. Abgesehen von den beiden umfangreichen Testungen verbrachten die Probanden den Versuch bis zur 195. Minute in horizontaler Lage, danach blieb es ihrem Zustand und ihrer Laune überlassen, ob sie die beiden Pausen in der EEG-Ableitung zwischen der 195. und der 240. sowie der 255. und der 360. Minute stehend, sitzend oder liegend verbrachten. Ab der 255. Minute wurde ein kleiner Imbiß mit einem alkoholfreien Getränk bereitgehalten. Nach der letzten EEG-Ableitung wurden die verbliebene Kanüle und die Klebeelektroden entfernt. Um die Gefährdung der Versuchspersonen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden sie aufgefordert, am selben Tag nicht mehr aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen, und mit dem Taxi nach Hause geschickt.

2. Versuchstag (Abb. 1b)

Der zweite Versuchstag wurde parallel zum ersten konzipiert. Nach dem Erscheinen gegen 8.15 h und einer kurzen Ruhepause mußten die nüchternen und ausgeschlafenen Probanden die Testbatterie ausfüllen. Daraufhin machten sie es sich in einer deck-chair-ähnlichen Liege des zweiten Versuchsraumes bequem; sie nahmen also eine halb sitzende, halb liegende Stellung ein. Die beiden Kanülen wurden in oben beschriebener Weise so rechtzeitig gelegt, daß nach einer Pause von mindestens 30 Minuten der Versuch auf alle Fälle zur selben Uhrzeit wie der Hauptversuch des Vortages begonnen werden konnte. Diese Parallelität wurde eingehalten, um Fehler durch tageszeitliche Schwankungen der Hormonspiegel, v.a. des Cortisols, zu vermeiden.

Zum Zeitpunkt 0 erfolgte dem Hauptversuch entsprechend eine Injektion über 60 Sekunden, bei der jedoch in allen Fällen das Placebo injiziert wurde. Damit sollten die Wirkungen der Manipulation an der Kanüle und der Injektion an sich auch am zweiten Tag erzeugt werden, um systematische Fehler bei der Beurteilung der Medikamentenwirkung zu minimieren.

Wie beim Hauptversuch wurde Ro 15-1788 über einen Zeitraum von 60 Sekunden zum Ende der fünfzehnten Minute injiziert. Der Blutdruck wurde manuell zu folgenden Zeitpunkten gemessen: -1, 0, 1, 3, 14, 15, 17, 19. Die Blutabnahmen zur Noradrenalinbestimmung fanden in der -10., 6., 12., 20. und 30.

Minute, zur Hormonspiegelmessung in der -10., 9., 20., 30., 60. und 90. Minute und zur Blutzucker-, Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung in der -10., 20. und 45. Minute statt. Die Probanden füllten die Testserie und die visuelle Analogskala wie am ersten Versuchstag zur 20. und 110. bzw. zur -8. 20., 45. und 110. Minute aus. Ein freies Interview ergänzte die psychometrischen Tests. Mit der 120. Minute endete der zweite Versuchstag.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse psychometrischer Meßparameter

4.1.1. visuelle Analogskala (Abb. 2a-f)

Die visuelle Analogskala lieferte am ersten Versuchstag für die verschiedenen Gruppen sehr unterschiedliche Ausgangswerte (FNZ: 39, LMZ: 67, PLA: 80).

In der Placebogruppe folgte dem relativ hohen Ausgangswert ein mäßiger Abfall auf ein Plateau zur 20. und 45. Minute, dem sich ein leichter Anstieg zur 110. Minute anschloß, der jedoch das Ausgangsniveau nicht erreichte. Das Profil des zweiten Versuchstages glich demjenigen des ersten völlig; selbst die Durchschnittswerte zu den entsprechenden Meßzeitpunkten wichen höchstens 5 % voneinander ab.

In der Flunitrazepamgruppe war am ersten Tag das in der Placebogruppe beobachtete Zurückgehen des Wohlbefindens um die 20. und 45. Minute nicht nachzuweisen. Der relativ niedrige Ausgangswert wurde von allen weiteren, annähernd gleichen Scores übertroffen.

Auch die Lormetazepamgruppe zeigte am ersten Tag ein ganz anderes Profil: Der Ausgangswert wurde kurz nach der Antagonistengabe wieder erreicht. Zur 45. Minute zeigte sich ein leichter Anstieg, zur 110. Minute kehrte der Score fast zum Ausgangswert zurück.

Die beiden Benzodiazepingruppen zeigten am zweiten Tag gegenüber dem Vortag deutlich höhere Ausgangswerte, die noch über dem entsprechenden Wert der Placebogruppe lagen. Diesen schloß sich eine Abnahme des Wohlbefindens zum Zeitpunkt 20, d.h. kurz nach der Antagonistengabe an. Dieser Rückgang war in der Lormetazepamgruppe etwas, in der Flunitrazepamgruppe deutlich stärker als unter Placebo. Zum Zeitpunkt 110 setzte sich der schon zur 45. Minute angedeutete Trend zur Zunahme des Wohlbefindens deutlich fort, wobei in der Flunitrazepamgruppe der Ausgangswert nicht ganz erreicht, in der Lormetazepamgruppe unbedeutend übertroffen wurde.

4.1.2. STAI-G (Abb. 3a-f)

Die durch das State-Trait-Angstinventar in der Skalenform X2 festgestellte Grundängstlichkeit zeigte keine großen Unter-

schiede zwischen den einzelnen Gruppen: In der Placebogruppe fand sich mit 37,8 der relativ höchste Gesamtscore, der um 2,5 und 2,1 über den entsprechenden Werten der Flunitrazepam- bzw. Lormetazepamgruppe lag.

Im State-Trait-Angstinventar der Form X1 zeigten die Probanden der beiden Benzodiazepingruppen am ersten Tag sowohl gegenüber dem Vorversuchswert als auch untereinander geringe Schwankungen um 36, allenfalls in der Flunitrazepamgruppe war zur 25. und zur 110. Minute ein etwas höheres Angstniveau festzustellen.

Dem Vorversuchswert der Placebogruppe stand ein etwas niedrigerer Ausgangswert des ersten Tages gegenüber. Diesem folgte ein im wesentlichen auf zwei Probanden zurückzuführender Anstieg um über sechs Punkte zur 20. Minute, dem sich ein Abfall auf den Ausgangswert zur 110. Minute anschloß.

Die Ausgangswerte des zweiten Tages in den Benzodiazepingruppen lagen etwas unter den Vergleichswerten des Vortages. Ähnlich dem Verhalten am ersten Tag unter Placebo schloß sich zur 20. Minute ein deutlicher Anstieg um 9 Punkte unter Flunitrazepam und um 5,7 Punkte unter Lormetazepam an, während in der Placebogruppe bei einem gegenüber dem Vortag leicht erhöhten Ausgangswert zur 20. Minute keine Veränderung, zur 110. Minute ein geringer Abfall des Angstscores zu verzeichnen waren. Bei Betrachtung der Einzelwerte erkennt man, daß der Anstieg in der Flunitrazepamgruppe auf fünf der sechs Probanden zurückzuführen war, während in der Lormetazepamgruppe drei Probanden den Anstieg verursachten.

4.1.3. EAS-S (Abb. 4a-f)

Die Erlanger Angstskala Situativ lieferte für die drei Gruppen sehr ähnliche Profile - wenngleich in unterschiedlichen Ausprägungen - an den jeweils zwei Versuchstagen: Um einen höheren Wert zur 20. Minute gruppieren sich annähernd symmetrisch jeweils ein niedrigerer Ausgangs- und Abschlußwert. Der Ausgangswert des zweiten Versuchstages in der Placebogruppe übertraf sein Pendant des Vortages, während in den Benzodiazepingruppen die Verhältnisse genau umgekehrt waren. Die Anstiege von der -60. Minute zur 20. Minute lagen am ersten Tag bei 5,5, 5,2 und 1,6, am zweiten Tag bei 2,7, 10,3 und 7,3 in der Placebo-, der Flunitrazepam- bzw. der Lormeta-

zepamgruppe. Die Zunahme des Angstscores war also am zweiten Tag unter Benzodiazepinmedikation am stärksten, am ersten Tag unter Lormetazepam am schwächsten. Die Abschlußwerte aller Gruppen an allen Tagen unterschieden sich kaum von den entsprechenden Ausgangswerten, wobei die Placebogruppe am zweiten Tag mit einem deutlichen Abfall unter den Ausgangswert eine Ausnahme darstellte.

4.1.4. Bf-S' (Abb. 5a-f)

Auch hier fielen wie bei der visuellen Analogskala die stark differierenden Ausgangswerte des ersten Versuchstages auf: 20,5 in der Lormetazepamgruppe standen 11,8 und 12 in der Flunitrazepam- bzw. Placebogruppe gegenüber. Eine sehr ähnliche Ungleichverteilung auf niedrigerem Niveau zeigte sich übrigens bereits am Vorversuchstag, für den die entsprechenden Werte 14, 5,7 und 8,4 lauteten, wobei allerdings in der Flunitrazepamgruppe ein, in der Lormetazepamgruppe zwei Einzelwerte fehlten.

Die Kurven der Mittelwerte ähneln sich, wenngleich natürlich auf verschiedenen Niveaus: symmetrisch um einen höheren Score zur 20. Minute gruppieren sich zwei niedrigere Werte zur -60. und 110. Minute. Die einzige Ausnahme bildete der erste Tag unter Flunitrazepam, da in diesem Fall die Einschränkung des Befindens zur 20. Minute ihre Fortsetzung in der 110. fand. Betrachtet man die Differenzen zwischen den Ergebnissen zur -60. und zur 20. Minute, so zeigt sich, daß in der Flunitrazepamgruppe der Befindlichkeitsscore als Ausdruck des Unwohlseins an beiden Tagen relativ stark um ca. 17 Punkte zunahm, während in den beiden anderen Gruppen einer Zunahme des Unwohlseins um ca. fünf Punkte am ersten Tag, eine solche von ca. zehn am zweiten Tag gegenüberstand. Wegen der deutlich niedrigeren Ausgangswerte des zweiten Tages in allen drei Gruppen wurde aber nur in der Placebogruppe der Vortageswert erreicht, während in den beiden Benzodiazepingruppen der Befindlichkeitsscore der 20. Minute um ca. fünf Punkte hinter dem Vortageswert zurückblieb.

Die Abschlußwerte zur 110. Minute unterschieden sich - von der schon erwähnten Ausnahme abgesehen - durchwegs kaum von den entsprechenden Ausgangswerten.

4.1.5. B-L (Abb. 6a-f)

Die Gesamtscores der Beschwerdenliste B-L am Vorversuchstag lagen für alle Gruppen mit gut fünf Punkten auf gleicher Höhe.

Zur -60. Minute des ersten Versuchstages reichten die Werte von 3,2 für die Placebogruppe über 6,3 für die Flunitrazepamgruppe bis 7,2 für die Lormetazepamgruppe. Zur 20. Minute wurden durchwegs höhere Werte ermittelt, wobei der Anstieg in der Flunitrazepamgruppe mit fast 10 Punkten am deutlichsten ausfiel. Dieses Ergebnis wurde in der 110. Minute nochmals leicht übertroffen, während in der Placebo- und in der Lormetazepamgruppe die Beschwerdenscores auf die entsprechenden Ausgangswerte der -60. Minute zurückkehrten.

Am zweiten Versuchstag zeigten die Ausgangswerte aller Gruppen Beträge etwas unter den entsprechenden Werten des Vortages. Die Scores zur 20. Minute lagen durchwegs höher als die Ausgangswerte, wobei in der Placebogruppe nur 5,8 erreicht wurden, während in der Lormetazepam- und in der Flunitrazepamgruppe die entsprechenden Beträge 10,5 bzw. 13,8 lauteten. Zur 110. Minute lagen alle Werte auf nahezu derselben Höhe wie die jeweiligen Ausgangswerte zur -60. Minute.

4.1.6. Test d2 (Abb. 7a-f)

Den Ergebnissen des Vorversuchstages legten wir wegen des Übungseffekts die zweiten Durchführungen des Tests zugrunde. Sie streuten zwischen den einzelnen Gruppen unerheblich um maximal 14 Punkte.

Die Ausgangswerte des ersten Versuchstages lagen in allen Gruppen um ca. 20 Punkte über den Vorversuchsergebnissen. In der Placebogruppe veränderte sich der Score während des ersten Tages fast gar nicht, wohingegen in beiden Benzodiazepingruppen kurz nach der Antagonistengabe ein Abfall der Werte zu verzeichnen war. Zur 110. Minute wurden weiterhin erniedrigte Scores gemessen.

Die Fehleranzahl am Vorversuchstag war in der Placebo- und in der Flunitrazepamgruppe mit Beträgen um 10 vergleichbar, während in der Lormetazepamgruppe bei allerdings einem fehlendem Einzelwert fast 20 gemessen wurden. Im Verlauf des ersten Versuchstages erwies sich die Fehlerhäufigkeit unter

Placebo als nahezu konstant, unter Benzodiazepinmedikation zeigte sie eine schwache Tendenz zur Abnahme.

Am zweiten Tag konnte in der Placebogruppe zur -60. Minute ein gegenüber dem entsprechenden Vortageswert deutlich erhöhter Score festgestellt werden, in der Flunitrazepamgruppe war dieser Anstieg gering, in der Lormetazepamgruppe nicht vorhanden. Alle Gruppen zeigten zur 20. Minute gegenüber der -60. Minute einen leichten Einbruch der Konzentrationsleistung, der zur 110. Minute überwunden war. In der Placebo- und in der Flunitrazepamgruppe lag das Leistungsniveau deutlich über demjenigen des Vortages, während in der Lormetazepamgruppe kein Anstieg zu verzeichnen war.

Die Fehlerhäufigkeit am zweiten Versuchstag war unter Placebo geringer als am Vortag, unter Benzodiazepinmedikation bei leichten Schwankungen mit den Ergebnissen des Vortages vergleichbar.

4.1.7. freie Befragung (Tab. 1)

Tab 1)	Gruppe Tag	PLA		FNZ		LMZ	
		1	2	1	2	1	2
Angst		a			g, i, k		c, h
Unruhe		a			e, g, k		b, j
Anspannung		d, f		i, k			c
Erregung		d			i		c
Aggressivität					i		c
Symptomträger (Anzahl)		3	0	2	4	0	4

Tab 1) Inzidenz von zentralnervösen Symptomen kurz nach den beiden Antagonistengaben. Die Kleinbuchstaben stehen für einzelne Probanden.

Der Tabelle 1 kann entnommen werden, daß die Inzidenz von Symptomen, die für den Benzodiazepinentzug als typisch angesehen werden, am ersten Tag in der Placebogruppe mit drei am höchsten war. In der Flunitrazepamgruppe klagten zwei Probanden über innere Spannung, während in der Lormetazepamgruppe keine Symptome angegeben wurden.

Am zweiten Tag zeigten sich hingegen in der Placebogruppe keine Klagen, während in beiden Benzodiazepingruppen jeweils vier der sechs Probanden zum Teil mehrere Symptome angaben.

4.2. Ergebnisse biophysikalischer Parameter

4.2.1. EEG (Abb. 8a-c)

Das Vigilosomnogramm der Placebogruppe zeigte keine Veränderungen nach Gabe von Propylenglykol und Ro 15-1788. Flunitrazepam und Lormetazepam führten noch während der Injektion zu Schlafstadien bis D 0. 15 Minuten später bewirkte die Injektion von Ro 15-1788 innerhalb von weniger als einer Minute das abrupte Erwachen der Probanden. Im Verlauf des ersten Tages zeigte sich in den beiden Benzodiazepingruppen schon nach etwa zwei Stunden eine gegenüber der Placebogruppe vermehrte Abnahme der Vigilanz, wobei Stadien bis zu C 0 erreicht wurden.

4.2.2. Herzfrequenz (Abb. 9a-c)

Von der -10. bis zur 20. Minute des ersten Versuchstages änderte sich unter Placebo die Herzfrequenz ebenso wenig wie nach der Injektion von Ro 15-1788. Die Durchschnittswerte streuten sehr wenig um den Wert 64/min. In den beiden Benzodiazepingruppen war hingegen eine deutliche Frequenzzunahme um ca. 7 bis 10/min kurz nach dem Zeitpunkt 0 zu verzeichnen. Diese erhöhten Pulsraten sanken deutlich innerhalb von fünf Minuten nach der Injektion des Antagonisten auf Werte, die etwas unter den Ausgangswerten vor der Benzodiazepinapplikation lagen.

4.2.3. Blutdruck (Abb. 10a-c, 11a-c)

Die Änderungen des Blutdrucks am ersten Versuchstag erwiesen sich in allen Gruppen als minimal und sind allenfalls als Tendenzen zu beschreiben.

In der Placebogruppe sank der diastolische Blutdruck im Verlauf der beobachteten 30 Minuten um ca. 10 mmHg auf etwa 60 mmHg, während der systolische kaum von 120 mmHg abwich. Systolischer und diastolischer Druck in der Flunitrazepam-

gruppe zeigten mit geringen Schwankungen vor allem nach dem Zeitpunkt 0 eine leichte Tendenz zur Abnahme, der sich ein ähnlich schwacher Anstieg um weniger als 10 mmHg bis zum Ende der Messung anschloß.

In der Lormetazepamgruppe sind von ganz leichten Schwankungen abgesehen keine Änderungen erkennbar.

Auch am zweiten Versuchstag zeigte keine Gruppe eine deutliche Änderung des Blutdrucks.

4.2.4. Hauttemperatur (Abb. 12a-c)

Die Hauttemperatur zeigte in der Placebogruppe keine Veränderungen; die Durchschnittswerte lagen einheitlich bei etwas über 32 Grad Celsius. In den beiden Benzodiazepingruppen stieg die periphere Temperatur von ziemlich stabilen Werten um 30 Grad Celsius auf ein Plateau um ca. 35 Grad Celsius kurz nach der Injektion von Flunitrazepam bzw. Lormetazepam. Auch nach der Injektion von Ro 15-1788 bestand diese erhöhte Hauttemperatur bis zur 20. Minute fort.

4.2.5. kapillärer Sauerstoffpartialdruck (Abb. 13a-c)

Die Placeboapplikation beeinflusste den kapillären Sauerstoffpartialdruck ebenso wenig wie die anschließende Gabe von Ro 15-1788. In den Benzodiazepingruppen zeigte sich kurz nach dem Zeitpunkt 0 eine leichte Abnahme des Partialdrucks, der zwei Minuten nach der Gabe des Rezeptorantagonisten ein Anstieg auf Werte, die etwas über den Ausgangswerten lagen, folgte.

4.3. Ergebnisse hormoneller Parameter

4.3.1. Noradrenalin (Abb. 14a-d, 15a-d, 16a-d)

Die Plasmaspiegel von Noradrenalin zeigten am ersten Versuchstag eine deutliche Abnahme sechs und zwölf Minuten nach der Injektion von Flunitrazepam oder Lormetazepam gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten; bei beiden Substanzen wurden die Werte nahezu halbiert. Fünf Minuten nach der ersten Injektion von Ro 15-1788 näherten sich die Noradrenalinspiegel wieder ihren Ausgangswerten, ohne diese zu erreichen.

Nach Placeboapplikation stieg der Noradrenalin-Plasmaspiegel zur 6. und zur 12. Minute leicht an. Nach der Injektion von Ro 15-1788 war in dieser Gruppe keine Änderung festzustellen.

Die am zweiten Versuchstag gemessenen Ausgangswerte waren in allen drei Gruppen durchwegs höher als die entsprechenden Werte des Vortages (PLA: +48 %, FNZ: + 46 %, LMZ: +28 %). Nach der Gabe von Propylenglykol war in der 6. Minute ein leichter Anstieg in allen drei Gruppen zu verzeichnen. Zur 12. Minute setzte sich in der Flunitrazepamgruppe dieser schwache Anstieg fort, während in der Lormetazepam- und in der Placebogruppe deutlichere Zunahmen gemessen wurden, die in beiden Fällen im wesentlichen auf den Anstieg des Noradrenalin-Plasmaspiegel eines einzelnen Probanden zurückzuführen waren.

Nach der zweiten Injektion von Ro 15-1788 stieg der Noradrenalin Spiegel in der Placebogruppe so gut wie nicht mehr, wohingegen in beiden Benzodiazepingruppen schwache Anstiege zu verzeichnen waren.

Die Werte zur 30. Minute lagen in allen Gruppen unbedeutend über den jeweiligen Ergebnissen der 20. Minute.

Bei Betrachtung der Einzelwerte einer jeden Versuchsperson zeigt sich, daß in der Flunitrazepamgruppe fünf von sechs und in der Lormetazepamgruppe vier von sechs Probanden einen leichten Anstieg ihres Noradrenalin Spiegels zwischen der 12. und der 20. Minute erfuhren, während in der Placebogruppe nur zwei von sechs Probanden dasselbe Verhalten zeigten.

4.3.2. Cortisol (Abb. 17a-d, 18a-d, 19a-d)

Der Cortisolspiegel zeigte in der Placebogruppe an beiden Tagen einen leichten Abfall von Werten um 350 nmol/l zur -10. Minute auf Werte um 200 nmol/l zur 90. Minute. Bei Betrachtung der Einzelergebnisse erkennt man, daß am ersten Tag vier, am zweiten Tag fünf der sechs Probanden diese Tendenz bestimmten, während die restlichen einen leichten Anstieg aufwiesen.

Sehr ähnlich war - auch was die Einzelwerte angeht - in der Flunitrazepamgruppe das Verhalten der Cortisolwerte am ersten Tag, während sich am zweiten Tag einem vergleichbaren Ausgangswert ein leichter Anstieg anschloß. Die Einzelergebnisse dieses Tages belegen, daß die Plasmaspiegel von fünf der

sechs Probanden am Ende der Meßperiode über den am Anfang gemessenen lagen, wohingegen in der Placebogruppe ein, in der Lormetazepamgruppe kein Proband am zweiten Tag einen Abschlußwert aufwies, der den entsprechenden Ausgangswert übertraf.

In der Lormetazepamgruppe erklären die Einzeldaten des ersten Tages die uneinheitliche Tendenz der Mittelwerte und die starke Streuung: Relativ hohe Ausgangswerte zweier Probanden, welche innerhalb der ersten Stunde noch anstiegen und danach auf hohem Niveau verblieben, standen der abnehmenden Tendenz der restlichen Werte auf insgesamt niedrigerem Niveau gegenüber. Am zweiten Tag zeigte das Cortisolprofil den erwähnten Abfall, der sehr gut mit den Ergebnissen der Placebogruppe an beiden Tagen und denjenigen der Flunitrazepamgruppe am ersten Tag korreliert.

4.3.3. Prolaktin (Abb. 20a-d, 21a-d, 22a-d)

Sowohl in der Placebo- als auch in der Flunitrazepamgruppe erwiesen sich die Prolaktin-Serumkonzentrationen mit Durchschnittswerten zwischen 3 und 5 ng/ml über den ganzen Versuchsverlauf als nahezu konstant.

Deutlich unterschied sich davon das Verhalten des Prolaktinspiegels in der Lormetazepamgruppe am ersten Versuchstag: einem mit den entsprechenden Werten der Vergleichsgruppen nahezu identischen Ausgangswert schloß sich ein steiler Anstieg an, der bereits zur 12. Minute die Hälfte und zur 20. und 30. Minute die Gänze seiner Höhe erreichte, um dann bis zum letzten Meßwert in der 90. Minute kontinuierlich auf einen Betrag abzufallen, der immer noch fast das Doppelte der Vergleichswerte in den anderen Gruppen betrug. Die Einzelwerte zeigen, daß alle Probanden diesen Anstieg, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß, erfuhren. Die Höchstwerte wurden bei drei Versuchspersonen schon 20 Minuten, bei den anderen 30 Minuten nach der Lormetazepamgabe, d. h. fünf bzw. fünfzehn Minuten nach der Antagonistengabe gemessen.

Am zweiten Tag zeigte das Verhalten des Prolaktinspiegels in der Lormetazepamgruppe keinen Unterschied zu den Vergleichsgruppen.

4.3.4. Wachstumshormon (Abb. 23a-d, 24a-d, 25a-d)

Zu den Ergebnissen der Wachstumshormonbestimmung ist zu bemerken, daß manche Meßwerte unter der Nachweisgrenze von 0,3 ng/ml lagen. Für diese Ergebnisse wurde angesichts einer Meßgenauigkeit von 0,1 ng/ml ein Wert von 0,2 ng/ml eingesetzt. Die Durchschnittswerte, denen diese Annahme zugrundeliegt, d.h. die maximalen Durchschnittswerte lagen nie mehr als 0,2 ng/ml über den entsprechenden minimalen Durchschnittswerten, bei deren Berechnung für die Meßwerte unter der Nachweisgrenze 0 ng/ml eingesetzt worden war. Angesichts dieses geringen Unterschiedes erscheint uns diese Auswertung gerechtfertigt.

In der Placebogruppe schloß sich am ersten Tag an ein Plateau um etwa 1 ng/ml zur 45. und 60. Minute ein Gipfel mit Werten über 4 ng/ml an, dem bis zum Ende der Meßperiode ein Abfall nahezu auf das Ausgangsniveau folgte. Die Einzelwerte offenbaren, daß dieser Gipfel auf deutliche Anstiege von drei Probanden zurückzuführen war.

Am zweiten Tag sank der Wachstumshormonspiegel von einem etwas höheren Ausgangspunkt auf Werte nahe an der Nachweisgrenze, was ausschließlich von drei Versuchspersonen verursacht wurde, während die anderen drei durchwegs Ergebnisse im Bereich der Nachweisgrenze zeigten.

In der Flunitrazepamgruppe lagen am ersten Versuchstag der Ausgangs- und der folgende Wert an der Nachweisgrenze. Erst zur 20. und 30. Minute wurden Spiegel um 1,5 ng/ml gemessen. Vom Gipfel mit ca. 3 ng/ml zur 45. Minute sank die Wachstumshormonkonzentration im Blut bis zum Ende der Meßperiode auf Werte nahe der Nachweisgrenze. Dieser Gipfel war im wesentlichen auf zwei Probanden zurückzuführen, während die restlichen keine großen Schwankungen zeigten.

Am zweiten Versuchstag konnten nur bei einem Probanden Spiegel, die wenig über der Nachweisgrenze lagen, gemessen werden; alle anderen Ergebnisse unterschritten diese.

In der Lormetazepamgruppe stieg der Wachstumshormonspiegel bei Ausgangswerten um 2 ng/ml zur 20. und 30. Minute des ersten Tages auf Werte um 6 ng/ml, worauf sich ein langsamer Abfall auf das Ausgangsniveau bis zur 90. Minute anschloß. Dieser Gipfel wurde von fünf der sechs Probanden verursacht. Für den zweiten Tag sind die Durchschnittswerte, die um oder etwas über 2 ng/ml gelegen waren, wenig aussagekräftig. Die

Wachstumshormonspiegel von drei der sechs Versuchspersonen lagen unter der Nachweisgrenze, einer näherte sich dieser von einem Ausgangswert bei 2 ng/ml bis zur 30. Minute, einer stieg nach der 30. Minute bis zum Ende der Messung deutlich an und der letzte zeigte einen ausgeprägten Gipfel zur 30. Minute.

4.4. Ergebnisse labormedizinischer Parameter

4.4.1. Hämoglobin und Hämatokrit (Abb. 26a-f)

Der Hämatokrit als Maß für den Anteil zellulärer Bestandteile im Blut zeigte in allen Gruppen an beiden Tagen nahezu konstante Werte. Nicht anders verhielt es sich mit dem Verlauf der Hämoglobinkonzentration in allen Gruppen und an allen Tagen.

4.4.2. Blutzucker (Abb. 27a-d, 28a-d, 29a-d)

Am ersten Tag zeigte der zeitliche Verlauf der Blutzucker-durchschnittswerte in der Placebogruppe keine großen Veränderungen. Die Einzelwerte belegen jedoch eine gewisse Unruhe zwischen der 0. und der 15. Minute. Am zweiten Tag erwies sich der Blutzuckerspiegel derselben Gruppe sowohl in den Einzelergebnissen als auch im Durchschnitt als konstant.

Das Ergebnis der Flunitrazepamgruppe am ersten Tag ähnelt demjenigen der Placebogruppe: verhältnismäßig konstante Durchschnittswerte und leichte Oszillationen der Einzelergebnisse kurz nach der Flunitrazepaminjektion. Am zweiten Tag zeigte sich eine ruhige Blutzuckerkurve mit einer leichten Anstiegstendenz von der 20. zur 45. Minute.

Von der -10. bis zur 20. Minute des ersten Versuchstages wiesen die Blutzuckerdurchschnittswerte in der Lormetazepamgruppe Schwankungen von bis zu 10 mg/dl innerhalb weniger Minuten auf. Bei Durchsicht der Einzelwerte zeigte sich, daß dies neben insgesamt sehr unruhigen Verläufen vor allem auf die starken Blutzuckerschwankungen eines einzelnen Probanden zurückzuführen war, der um die 20. Minute herum präkolaptische Symptome (Übelkeit, Kaltschweißigkeit etc.) zeigte. Am zweiten Tag zeigte dieselbe Gruppe fast konstante Durchschnittswerte.

4.5. Ergebnisse der Kinetikbestimmung (Abb. 30)

Im Anschluß an die Bolusinjektion von Ro 15-1788 nahm die Serumkonzentration in allen Gruppen ohne erkennbare Unterschiede nach 15 Minuten exponentiell ab. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der errechneten pharmakokinetischen Parameter zeigt folgende Tabelle ($t_{1/2}$: Halbwertszeit, CL: Clearance, V: Verteilungsvolumen):

Tab 2)

Gruppe:	PLA	FNZ	LMZ
$t_{1/2}$ (h):	1,15 + 0,14	1,13 + 0,12	0,97 + 0,13
CL (ml/min):	1114 + 207	1211 + 303	1038 + 241
V (l/kg):	1,53 + 0,43	1,55 + 0,30	1,23 + 0,18

5. Diskussion

Der Benzodiazepin-Rezeptorantagonist Ro 15-1788 zeigte nach vorheriger Placebogabe keinen Einfluß auf die physiologischen Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Hauttemperatur und Sauerstoffpartialdruck im Gewebe.

Damit unterscheidet er sich in seiner Pharmakodynamik deutlich von den Agonisten Flunitrazepam und Lormetazepam: diese bewirkten wie erwartet (8) eine mäßige Atemdepression und eine periphere Vasodilatation, gemessen an der erhöhten Hauttemperatur. Eine daraus resultierende Blutdruckabnahme konnten wir kaum verifizieren. Die mäßige Herzfrequenzzunahme, die durch Ro 15-1788 sofort aufgehoben wurde, konnte nicht als peripher-reaktiv angesehen werden, da der vasodilatatorische Effekt der Agonisten innerhalb von fünf Minuten durch Ro 15-1788 nicht erkennbar antagonisiert wurde, was ein Indiz dafür ist, daß diese Wirkung unspezifisch oder über periphere Benzodiazepinrezeptoren vermittelt wird, für die Ro 15-1788 eine geringe Affinität zeigt (52,60,102). Anders verhielt es sich mit der Benzodiazepin-induzierten Atemdepression: sie wurde wohl über zentrale Rezeptoren prompt antagonisiert.

Die Tests zur Angstmessung zeigten nach der ersten Gabe des Antagonisten gegenüber den entsprechenden Ausgangswerten in den beiden Benzodiazepingruppen geringere Anstiege als unter Placebo. Hier ist eine leichte nicht antagonisierte anxiolytische Restwirkung der Agonisten zu erwägen.

Für die differierenden Ausgangswerte in der Befindlichkeitskala am ersten Tag konnte kein systematischer Fehler ausgemacht werden. Da zum Zeitpunkt -60 die ärztliche Leiterin, die am jeweiligen Tag über das zu verabreichende Medikament von dritter Seite unterrichtet wurde, noch nicht anwesend war, herrschte die Situation eines Doppelblind-Versuchs. Die Unterschiede des genannten Tests zur -60. Minute korrelierten auch nicht mit den Ergebnissen der visuellen Analogskala zur -8. Minute, die einen niedrigen Wert, also relativ geringes Wohlbefinden für die Flunitrazepamgruppe zeigten, während in der Bf-S' die Lormetazepamgruppe einen relativ hohen Score, also geringes Wohlbefinden aufwies. Als einzige Erklärung bleibt eine zufällige Häufung augenblicklich guten oder

schlechten Befindens, die wegen der geringen Zahl an Probanden nicht ausgeglichen wurde.

Die Verbindung Agonist-Antagonist bewirkte in der Flunitrazepamgruppe eine deutliche Verschlechterung der Befindlichkeit, die bis zur 110. Minute anhielt. Hier muß man an verbliebene agonistische Wirkungen, die subjektiv negativ eingeschätzt wurden, wie Benommenheit etc. zu denken. Schwer damit zu vergleichen sind die Ergebnisse der Lormetazepamgruppe, da die Absolutwerte zur 20. und zur 110. Minute auf ähnlicher Höhe lagen, aber aufgrund des hohen Ausgangswertes der Anstieg sehr gering ausfiel. Ob nun eine zufällige schlechte Befindlichkeit zu Beginn des Versuchs von einer pharmakologisch-bedingten Befindensverschlechterung abgelöst wurde oder ob sich auf ein generell schlechtes Befindensniveau geringe pharmakologische Wirkungen "daraufsetzten", bleibt unklar. Die Ergebnisse der Beschwerdenliste sprechen eher für letzteres, da nur in der Flunitrazepamgruppe die Beschwerdeshäufigkeit nach der ersten Antagonistengabe deutlich zunahm.

Auch mit der visuellen Analogskala konnte ein gegenüber den Vergleichsgruppen sehr niedriges Wohlbefinden in der Flunitrazepamgruppe nach der ersten Gabe von Ro 15-1788 festgestellt werden. Es stellen sich aber Fragen zur Verwertbarkeit dieser Ergebnisse, da der Ausgangswert zur -8. Minute noch unter den später gemessenen Werten lag und auch die Vergleichswerte der beiden anderen Gruppen bei weitem unterschritt.

Wie sich die großen Unterschiede der Ausgangswerte zu einem Zeitpunkt, an dem nur die Versuchsleiterin die Gruppenzuordnung der Probanden kannte, erklären läßt, ist unklar. Retrospektiv angestellte Nachforschungen, ob sich zufällig Probanden, die zum erstenmal an einer pharmakologischen Studie teilnahmen, oder Nichtmediziner in einer Gruppe häuften, brachten kein einseitiges Verteilungsmuster dieser Eigenschaften zutage. Neben dem schon erwähnten systematischen Einfluß bleibt auch hier als Erklärung nur eine durch die geringe Zahl nicht ausgeglichene unspezifische Häufung von Probanden relativ guter bzw. relativ schlechter Stimmung.

Wie in Tabelle 1 gezeigt häuften sich angst- und entzugsbezogene subjektive Symptome am ersten Tag in der Placebogruppe, am zweiten in den Benzodiazepingruppen. Dieser Hinweis auf

leichte Entzugerscheinungen nach der zweiten Gabe von Ro 15-1788 wird tendenziell von den Ergebnissen der psychometrischen Tests gestützt:

Beide Angsttests zeigten am zweiten Tag in den Benzodiazepin-gruppen zwischen der -60. und der 20. Minute einen gegenüber der Placebogruppe stärkeren Anstieg. Dieser deutlichere Anstieg könnte auch Ausdruck dafür sein, daß Ro 15-1788 eine vom Vortag verbliebene leichte anxiolytische Wirkung antagonisierte, zumal die Ausgangswerte des zweiten Tages in den Benzodiazepin-gruppen unter den entsprechenden des ersten Tages lagen, während die Probanden der Placebogruppe zu Beginn des zweiten Tages mehr Angst äußerten als zu Beginn des Vortages. Dabei könnte auch der bekannte amnestische Effekt der Benzodiazepine die Erinnerung an die Unannehmlichkeiten des ersten Versuchstages ausgelöscht und zu einer insgesamt angstärmeren Ausgangssituation am zweiten Tag geführt haben, eine Wirkung, die in der Placebogruppe natürlich entfiel.

Für leichte Entzugerscheinungen spricht jedoch die Tatsache, daß zur 20. Minute die Absolutwerte der Angstscores in den Benzodiazepin-gruppen über den entsprechenden Absolutwerten der Placebogruppe lagen.

Eine gewisse anxiogene Eigenwirkung von Ro 15-1788, von der berichtet wurde (41), läßt sich in der Placebogruppe aufgrund der Angstanstiege am ersten Tag kurz nach der Antagonistengabe nicht ausschließen. Da aber diese Anstiege am zweiten Tag kaum eine Wiederholung erfuhren, liegt die Annahme nahe, daß der größere Meßumfang des ersten Tages (EEG, mehr Blutabnahmen etc.) diese Angstzunahme bewirkte und die zunehmende Vertrautheit mit den zudem weniger ängstigenden Versuchsbedingungen am zweiten Tag diese Wirkung nahezu eliminierte.

Für eine gewisse Gewöhnung sprechen auch die gegenüber dem Vortag leicht erniedrigten Ausgangswerte aller Gruppen in der Beschwerdenliste und in der Befindlichkeitsskala; eine angenehm empfundene Restwirkung der Agonisten reicht als Erklärung nicht aus, da auch die Placebogruppe dasselbe Verhalten zeigte.

Nach der zweiten Gabe von Ro 15-1788 nahm die Häufigkeit der Beschwerden in der Flunitrazepamgruppe sehr deutlich, in der Lormetazepamgruppe deutlich und in der Placebogruppe unwesentlich zu. Sehr ähnlich waren die Ergebnisse der Befind-

lichkeitsskala, wenngleich dort der Unterschied zwischen der Lormetazepam- und der Placebogruppe nahezu aufgehoben war. Diese Hinweise auf leichte Entzugserscheinungen finden sich auch in den Ergebnissen der visuellen Analogskala: Einer leichten Befindensverschlechterung in der Placebogruppe stehen deutlichere in den Benzodiazepingruppen gegenüber, wobei auch hier der Abfall des Wohlbefindens in der Flunitrazepamgruppe am stärksten war. Zu beachten ist jedoch auch hier, daß in beiden Benzodiazepingruppen die Ausgangswerte des zweiten Tages über denjenigen des ersten lagen, was Ausdruck einer verbliebenen Restwirkung der Benzodiazepinmedikation des Vortages sein könnte. In diesem Falle hätte die zweite Antagonistengabe diese Restwirkung beseitigt und den stärkeren Abfall des Wohlbefindens bewirkt. Zur 110. Minute des zweiten Tages, nach Abklingen des antagonisierenden Effekts von Ro 15-1788, hätte sich die verbliebene Wirkung der Benzodiazepine wieder eingestellt. Wie schon bei den Angsttests sprechen jedoch die Vergleichswerte der Placebogruppe, die ein relativ größeres Wohlbefinden signalisieren, gegen diese Annahme.

Zusammenfassend löste also der Benzodiazepin-Rezeptorantagonist Ro 15-1788 in der von uns gewählten sehr hohen Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht 24 Stunden nach einer Flunitrazepam- oder Lormetazepamgabe leichtere Befindensverschlechterungen und Angstzunahmen aus, die nicht oder nicht in demselben Maße unter Placeboprämedikation beobachtet werden konnten. Anhand folgender Untersuchungsmethoden wurde dies verifiziert: freie Befragung, visuelle Analogskala, STAI-G-X1, EAS-S, B-L und BF-S', in letzterem Fall nur für Flunitrazepam.

Der Test d2 zeigte, daß Ro 15-1788 die Benzodiazepinwirkung wohl nicht vollständig antagonisierte; jedenfalls lag das Leistungsvermögen der Probanden zu beiden Meßzeitpunkten nach der Gabe von Flunitrazepam oder Lormetazepam und Ro 15-1788 deutlich unter dem Ausgangsniveau, während die Kombination Propylenglykol und Ro 15-1788 am ersten Tag keinen Einfluß auf die Konzentrationsleistung zeigte. Unklar bleibt, warum am zweiten Tag nach der Antagonistengabe in allen Gruppen das Leistungsvermögen etwas abnahm. Gegen eine direkte Wirkung von Ro 15-1788 spricht, daß dieses Phänomen in der Placebogruppe tags zuvor nicht auftrat.

Es konnte gezeigt werden, daß beide Benzodiazepine den Noradrenalin-Plasmaspiegel innerhalb weniger Minuten deutlich senkten - ein Effekt, der durch Ro 15-1788 schon nach fünf Minuten zum größten Teil antagonisiert wurde.

Bei Tierversuchen konnte unter Benzodiazepinmedikation ein Abfall des Noradrenalinumsatzes in verschiedenen Gehirnbezirken festgestellt werden (19,20,49,140). Zudem wurde eine Abschwächung der streßinduzierten Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems durch Benzodiazepine nachgewiesen (20,23,140,145).

Auch beim Menschen zeigte sich eine reduzierte Noradrenalinantwort auf Streß nach einer Benzodiazepin- oder einer anderen anxiolytischen Medikation (30,115). Zur direkten Wirkung der Benzodiazepine auf den Noradrenalin-Plasmaspiegel liegen mir vier Arbeiten vor, die durchwegs eine Abnahme belegen, wobei in Abhängigkeit von Dosis und Applikationsart diese Abnahme gering ausfällt bzw. erst ein bis zwei Stunden nach der Benzodiazepingabe statthat (30,32,59,115).

Der geringe Anstieg des Noradrenalinpiegels 24 Stunden nach einer hohen Flunitrazepam- bzw. Lormetazepamdosis und unmittelbar nach der zweiten Antagonistengabe mag zusammen mit tendenziell ähnlichen Ergebnissen der psychometrischen Tests als ein Hinweis auf leichte Entzugerscheinungen gewertet werden. Trotzdem muß man solch leichte Veränderungen angesichts der Schwankungen der Noradrenalin-Plasmakonzentration über den gesamten Versuchsablauf sehr vorsichtig interpretieren.

Wie schon erwähnt ist nicht auszuschließen, daß diese Wirkungen auf einen Antagonismus verbliebener anxiolytischer Benzodiazepinwirkungen zurückzuführen sind. Dabei ist aber zu bedenken, daß die Befindlichkeits- und Angsttests in den Benzodiazepingruppen nach der zweiten Gabe von Ro 15-1788 Ergebnisse lieferten, die über den Ausgangswerten lagen, was als Hinweise auf leichte Angsterscheinungen und Befindensverschlechterungen zu werten ist. Gestützt wird diese Annahme durch die Ergebnisse der freien Befragung, die subjektive Symptome wie Unruhe, innere Spannung etc. unter Placebo nur am ersten und unter Benzodiazepinen vor allem am zweiten Tag zeitigte. Darüberhinaus machen die gegenüber den Vortageswerten höheren Noradrenalinpiegel eine anxiolytische Restwirkung eher unwahrscheinlich.

Bislang weiß man relativ wenig über die Einflüsse der Benzodiazepine auf die Nebennierenfunktion und die wenigen Erkenntnisse scheinen widersprüchlich. In hohen Dosen verursachen Diazepam und Chlordiazepoxid wohl eine Erhöhung der Plasmakortikoidspiegel (66,94), in niederen scheint das Gegenteil der Fall zu sein (16). Am Menschen konnte unter Lormetazepam nur in Verbindung mit Lachgas eine Cortisolerhöhung verzeichnet werden, wobei aber letzterem selbst adreno-stimulierende Wirkung zugeschrieben wird. Basale und ACTH-stimulierte Cortisolspiegel zeigten nach einwöchiger Lormetazepam- oder Placebomedikation keine Unterschiede (32). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, daß unter Diazepam die zirkadiane Rhythmik der Kortikosteroidexkretion auf einem nur geringfügig niedrigerem Niveau erhalten war; die Streßantwort auf eine Insulin-induzierte Hypoglykämie blieb nahezu unverändert (55).

GABA, dessen Wirkungssteigerung als das oder zumindest ein Bindeglied der Benzodiazepinwirkung im ZNS angesehen wird, und seine Agonisten konnten diese Unklarheiten nicht erhellen: Untersuchungen, die einen Anstieg von ACTH und/oder Kortikosteroiden unter GABA-agonistischer Medikation belegen, stehen Arbeiten gegenüber, die von einem Abfall der genannten Substanzen, andere, die von keinen Veränderungen berichten (120,135,139, weitere Verweise s. dort)

Unter diesem Licht wird die Interpretation unserer Ergebnisse nicht leichter: Es scheint so zu sein, daß Propylenglykol und Ro 15-1788 in der Placebogruppe an beiden Tagen den physiologischen vormittäglichen Abfall des Cortisols nicht entscheidend stören. Auch die Kombination Flunitrazepam und Ro 15-1788 ergab ein sehr ähnliches Bild; eine Stimulation oder Depression des Cortisolspiegels durch eins oder die Verbindung der beiden Medikamente war nicht zu erkennen.

24 Stunden nach Flunitrazepammedikation und kurz nach der zweiten Antagonistengabe jedoch zeigten fünf der sechs Probanden bei mit dem Vortag vergleichbarer Ausgangslage eine wenngleich bescheidene so doch auffällige Tendenz nach oben. Direkte pharmakologische Wirkungen des Antagonisten sind wohl angesichts der Ergebnisse der Placebogruppe auszuschließen. Dagegen daß dieser Anstieg in erster Linie auf die Antagonisierung einer Restwirkung des am Vortage verabreichten Flunitrazepams zurückzuführen ist, spricht der Absolutwert zur 90. Minute, der deutlich über den entsprechenden Werten der

Placebogruppe an beiden Tagen und der Flunitrazepamgruppe am ersten Tag lag. Gewisse cortisolwirksame Entzugswirkungen sind angesichts fehlender anderer Erklärungsmöglichkeiten also in diesem Falle sehr naheliegend.

Lormetazepam und Ro 15-1788 beeinflussten bei vier der sechs Probanden den physiologischen Abfall des Cortisols nicht, während zwei nach der 20. Minute auffallend steigende Spiegel aufwiesen. Beide Probanden litten um die 30. Minute herum unter starker Kaltschweißigkeit und Blässe; mit dem klinischen Bild eines sich anbahnenden Kollaps gingen deutliche Blutzuckerschwankungen eines Probanden einher. Dieser Cortisolanstieg ist wohl im Zusammenhang mit diesen psychisch-vegetativen Symptomen zu sehen.

Ro 15-1788 konnte 24 Stunden nach Lormetazepam keine Veränderung der Cortisolsekretion bewirken.

Die bisherigen Untersuchungen der Wirkung von Benzodiazepinen auf den Prolaktinspiegel scheinen sich, wohl auch methodologisch bedingt und in Abhängigkeit der verwendeten Dosen, zu widersprechen: Auf der einen Seite konnte an Ratten ein Prolaktinabfall nach Diazepam, Clonazepam, Chlordiazepoxid, Medazepam, Nitrazepam und Flunitrazepam gemessen werden, ein Effekt, der - soweit untersucht - durch Ro 15-1788 antagonisierbar war (47,89,123). Andererseits zeigte sich beim Menschen ein Prolaktinanstieg unter Lormetazepam, allerdings in Verbindung mit weiteren Anästhetika, die für sich den Prolaktinspiegel anheben, und eine leichte Prolaktinstimulation unter Diazepam (32,78). In weiteren Arbeiten wurde beim Menschen unter Diazepam und Lormetazepam keine Veränderung der Prolaktinplasmakonzentration festgestellt (4,32,68,85, 107,127,146).

Ähnlich kontrovers sind die Ergebnisse der Arbeiten, die die Wirkung von GABA und GABA-Agonisten auf die Prolaktinfreisetzung untersuchten (13,15,43,87,88,100,120,135,136,139). Locatelli und Mitarbeiter schlagen einen dualen Mechanismus für die Kontrolle der Prolaktinsekretion durch GABA vor: einer stimulierenden Wirkung im ZNS stehe eine periphere inhibitorische Wirkung vermutlich am Hypophysenvorderlappen gegenüber (87, s.a. 37,51,120). Vijayan und McCann fanden jedoch Indizien für einen gemeinsamen Wirkort im Hypothalamus und führen die gegensätzlichen Wirkungen auf unterschiedliche Dosen zurück (144).

Interessanterweise konnte bei einem Naloxon-induzierten Entzug an Morphin-abhängigen Ratten nur eine unbedeutende Veränderung der Prolaktinsekretion festgestellt werden. Überträgt man diese Ergebnisse des Opiatentzugs auf den in mancher Hinsicht vergleichbaren Benzodiazepinentzug, so erweist sich der Prolaktinplasmaspiegel als wenig sensibler Parameter für den Entzugsstreß (102).

Wir konnten feststellen, daß Flunitrazepam oder Propylenglykol - letzteres auch 24 Stunden nach einer Flunitrazepam- oder Lormetazepamprämedikation - in Verbindung mit Ro 15-1788 keine Änderung des Prolaktinspiegels im Blut bewirkten. Allein unter Lormetazepam konnte neun Minuten nach intravenöser Gabe von 0,06 mg/kg Körpergewicht eine Verdopplung der Prolaktinkonzentration verzeichnet werden. Nach Injektion von Ro 15-1788 setzte sich der Anstieg, der von allen Probanden geteilt wurde, auf das Vierfache des Ausgangswertes fünf und fünfzehn Minuten später fort.

Der Prolaktinanstieg ist also ganz deutlich von Lormetazepam ausgelöst; inwieweit Ro 15-1788 diese Prolaktinausschüttung moduliert, ist aufgrund unserer Daten nicht erkennbar. Dieser Effekt scheint abhängig von Dosis und/oder Verabreichungsart zu sein, da Dorow und Koautoren (32) unter 1 mg Lormetazepam täglich per os über eine Woche keine Änderung des basalen noch des stimulierten Prolaktinspiegels messen konnten.

Der Mechanismus der Prolaktinstimulation durch Lormetazepam liegt völlig im dunkeln. Im Rahmen des Rezeptormodells müssen Rezeptorstrukturen gefordert werden, für die (in den gewählten Dosierungen) Lormetazepam, nicht aber Flunitrazepam affin ist und bei deren Besetzung direkt oder indirekt die Prolaktinfreisetzung stimuliert wird.

Neben einer sozusagen zufälligen Interaktion von Lormetazepam mit anderen (Nicht-Benzodiazepin-)Rezeptoren ist vor allem denkbar, daß verschiedene Untertypen von Benzodiazepinrezeptoren mit unterschiedlicher Affinität und Wirkcharakteristik existieren (s.a. 132). Damit wären zum einen gegensätzliche Wirkungen unterschiedlicher Benzodiazepine mit der Spezifität von Benzodiazepinen für bestimmte Rezeptoruntertypen zu erklären, zum anderen könnten dosisabhängige gegensätzliche Wirkungen eines bestimmten Benzodiazepins, wie sie zum Beispiel für Ro 15-1788 diskutiert werden, verstanden werden. In niedriger Dosierung würde das betreffende Benzodiazepin denjenigen Rezeptoruntertyp besetzen, zu dem es eine hohe Affi-

nität hat. Die damit verbundene Wirkung würde mit steigender Dosis von der Wirkung des anderen Rezeptoruntertyps, zu dem das betreffende Benzodiazepin eine geringere Affinität hat, überlagert, wenn letzterer in zunehmendem Maße besetzt würde. Wenn der durch Lormetazepam ausgelöste Prolaktinanstieg durch eine Verstärkung der GABA-Wirkung vermittelt wird, müßte nach Locatelli und Mitarbeitern (87) der Prolaktin-stimulierende Mechanismus im Hypothalamus und nicht der periphere inhibitorische Mechanismus, vermutlich im Hypophysenvorderlappen gelegen, Vermittler der Wirkung sein.

Biswas und Carlsson (9) konnten zeigen, daß Diazepam bei Ratten die Bildung von Dopamin im Gehirn verringert (s.a. 67). Da die Prolaktinsekretion unter der Kontrolle von Dopamin steht, könnte auch in unserem Falle der Prolaktinanstieg über eine Senkung der Dopaminsynthese durch Lormetazepam ausgelöst worden sein. Theoretisch ist auch eine direkte dopaminantagonistische Wirkung zu diskutieren.

Da aus unserer Untersuchung nicht hervorgeht, ob Dopamin in diesen Prolaktinanstieg involviert ist und inwieweit dieses Phänomen durch Ro 15-1788 (teil)antagonisiert, unbeeinflußt gelassen oder gar stimuliert wurde, muß eine Erhellung dieser Fragen zukünftigen Arbeiten vorbehalten bleiben.

Entsprechend den Ergebnissen beim Naloxon-induzierten Morphinentzug an Ratten (102) konnten wir keine Änderung der Prolaktinkonzentration durch Ro 15-1788 feststellen.

In der Literatur finden sich einige Berichte, daß Benzodiazepine, vor allem Diazepam sowie Bromazepam bei Männern, eine Erhöhung der Plasmakonzentration des Wachstumshormons (H-GH) bewirken (4,24,72,73,96,127,134). Dem stehen wenige Arbeiten gegenüber, die berichten, daß eine chronische Diazepammedikation sowie Bromazepam bei Frauen den Wachstumshormonspiegel unbeeinflußt lassen (24,55). Eine Untersuchung zeigte, daß Diazepam das nächtliche H-GH senkt, zwei andere konnten keine konsistente Stimulation von H-GH durch intravenös verabreichtes Diazepam sowie gar keine Stimulation durch oral verabreichtes verzeichnen (78,85,142).

Etwas einmütigere Ergebnisse lieferten die Arbeiten über GABA und GABA-erge Drogen: im allgemeinen konnte unter akuter Medikation ein Wachstumshormonanstieg gemessen werden, während nach kurzzeitiger Vorbehandlung mit GABA-Agonisten der

anderweitig stimulierte H-GH-Anstieg geringer als gewöhnlich ausfiel (13,14,15,37,43,71,72,74,96,120,135,136,139).

In unserer Untersuchung maßen wir in der Placebogruppe am ersten Tag einen von drei Probanden verursachten Wachstumshormonanstieg, der schwer zu interpretieren ist, da er tags darauf unter derselben Medikation mit Propylenglykol und Ro 15-1788 keine Wiederholung erfuhr.

Denkbar ist, daß Ro 15-1788 mit einer gewissen Verzögerung am ersten Tag den Wachstumshormonanstieg bewirkte und am zweiten Tag dieselbe Wirkung aufgrund eines Gewöhnungsvorgangs ausblieb. Wahrscheinlicher erscheint mir jedoch, daß die drei Probanden unter einer durch den Versuch ausgelösten individuellen Spannungssituation litten, was zumindest für zwei der drei Probanden aufgrund der psychometrischen Tests nachvollziehbar ist. Unter dieser Annahme hätten am zweiten Tag die betreffenden Versuchspersonen mit ihrer nicht sehr negativen Erfahrung des Vortages und dem nahen Ende des Versuches vor Augen keine vergleichbare Streßsituation erlebt.

Die sehr ähnlichen Ergebnisse der Flunitrazepamgruppe legen eine vergleichbare Interpretation nahe, da auch in diesem Falle die zwei Probanden mit Wachstumshormonanstieg vor allem im STAI-G-X1, in der Bf-S', in der B-L und etwas weniger deutlich in der EAS-S überdurchschnittliche Befindensverschlechterungen zeigten. Der umgekehrte Schluß, daß deutliche Befindensverschlechterungen mit entsprechenden Wachstumshormonanstiegen einhergehen müssen, wird am zweiten Versuchstag in der Flunitrazepamgruppe widerlegt: deutlichen Verschlechterungen der psychometrischen Ergebnisse stehen Wachstumshormonspiegel an oder unter der Nachweisgrenze gegenüber. Dabei muß aber beachtet werden, daß die Befindensverschlechterungen am zweiten Tag anderer Qualität waren; sie dauerten nur kurze Zeit, während sie am ersten Tag bis zur letzten Messung anhielten.

Der konsistente Wachstumshormonanstieg am ersten Tag in der Lormetazepamgruppe war erst 20 Minuten nach der Benzodiazepingabe und damit fünf Minuten nach der Verabreichung von Ro 15-1788 festzustellen, was eine eindeutige kausale Zuordnung unmöglich macht. Da der Anstieg des Wachstumshormonspiegels in den anderen Gruppen am ersten Tag inkonsistent war, etwas später auftrat und am zweiten Tag ausblieb, liegt es allerdings nahe, diese Wachstumshormonausschüttung als Wirkung von Lormetazepam anzusehen. Vergleichbar wäre der zeit-

liche Verlauf mit den Ergebnissen von Levin und Mitarbeitern (85), die nicht zehn sondern erst 20 Minuten nach intravenöser Verabreichung von Diazepam einen (allerdings nur von einigen Versuchspersonen geteilten) Wachstumshormonanstieg messen konnten.

Die Bestätigung oder Widerlegung dieser Spekulation und die Klärung der Frage, inwieweit Ro 15-1788 an diesem Phänomen beteiligt ist, müssen zukünftigen Arbeiten vorbehalten bleiben.

Zu dem Wachstumshormonanstieg eines Probanden am zweiten Tag ist neben dem Eingeständnis, daß der Grund dafür nicht erkennbar ist, wiederum zu bemerken, daß er mit sehr deutlichen Befindensverschlechterungen in manchen psychometrischen Tests (v. a. STAI-G X1, Bf-S', aber auch VAS, EAS-S, B-L) verknüpft war.

Zusammenfassend ist zu bemerken, daß die Wachstumshormonausschüttung möglicherweise durch Lormetazepam stimuliert wurde und ansonsten in unserem Versuch nicht klar erkennbaren Gesetzen gehorchte. Ähnlich wie Mioduszewski und Mitarbeiter (102) beim Naloxon-induzierten Morphinentzug an Ratten konnten wir also keine eindeutige entzugsinduzierte Wachstumshormonveränderung feststellen.

Die Ergebnisse der Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung belegen, daß keine relevanten Verdünnungseffekte auftraten.

Die Blutzuckerwerte lassen in keinem Falle eindeutige Tendenzen erkennen; auffallend sind nur die etwas stärkeren Schwankungen um den Zeitpunkt der Injektion der Agonisten herum. Da der Proband mit den größten Schwankungen in der Lormetazepamgruppe präkollaptische Symptome zeigte, mögen diese schnellen Änderungen des Blutzuckerspiegels Ausdruck vegetativer Reaktionen auf die Injektion sein, die aber mit den von uns bestimmten Hormonspiegeln nur in den schon erwähnten Fällen zu korrelieren waren.

Unsere Ergebnisse belegen, daß Ro 15-1788 in einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde schnell eliminiert wurde, wobei die vorausgehende Gabe von Flunitrazepam oder Lormetazepam die Elimination nicht beeinflusste. Aus dem Vigilosomnogramm ist zu entnehmen, daß die antagonistische Wirkung von Ro 15-1788

schon nach etwa 90 Minuten abzunehmen begann, was mit der gegenüber den Agonisten deutlich kürzeren Halbwertszeit gut korrelierte.

6. Zusammenfassung

Wir untersuchten an freiwilligen gesunden männlichen Versuchspersonen die Wirkungen des Benzodiazepin-Rezeptorantagonisten Ro 15-1788, den wir fünfzehn Minuten und 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe von Flunitrazepam oder Lormetazepam verabreichten, und verglichen diese Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, die eine Placebo-Prämedikation erhalten hatte.

Ro 15-1788 zeigte keine Benzodiazepin-typischen Wirkungen und antagonisierte die sedativ-hypnotischen Effekte der beiden Benzodiazepine sofort.

Tendenzielle Hinweise auf leichtere Entzugserscheinungen, ausgelöst durch eine sehr hohe Dosis von Ro 15-1788 24 Stunden nach Benzodiazepingabe, fanden sich in fast allen psychometrischen Tests und bei der Bestimmung der Noradrenalin- sowie Cortisolplasmaspiegel unter Flunitrazepam, wobei nicht völlig auszuschließen ist, daß die beobachteten Veränderungen auf die Antagonisierung verbliebener Benzodiazepinwirkungen zurückzuführen sind.

Insgesamt erscheint es aber wahrscheinlich, daß bereits 24 Stunden nach einer hohen Benzodiazepin-Einzeldosis Veränderungen im Organismus initiiert worden sind, die im Gefolge einer längerfristigen Benzodiazepintherapie für die dann klinisch relevanten Entzugserscheinungen verantwortlich sind. Entzugsbedingte Erhöhungen der Plasmaspiegel von H-GH und Prolaktin konnten nicht gemessen werden. Es zeigte sich, daß Lormetazepam, nicht aber Flunitrazepam einen deutlichen Prolaktinanstieg bewirkte und möglicherweise die Ausschüttung von Wachstumshormon anregte.

Die Pharmakokinetik des Antagonisten wurde durch eine Flunitrazepam- oder Lormetazepam-Prämedikation nicht beeinflusst.

7. Abbildungen

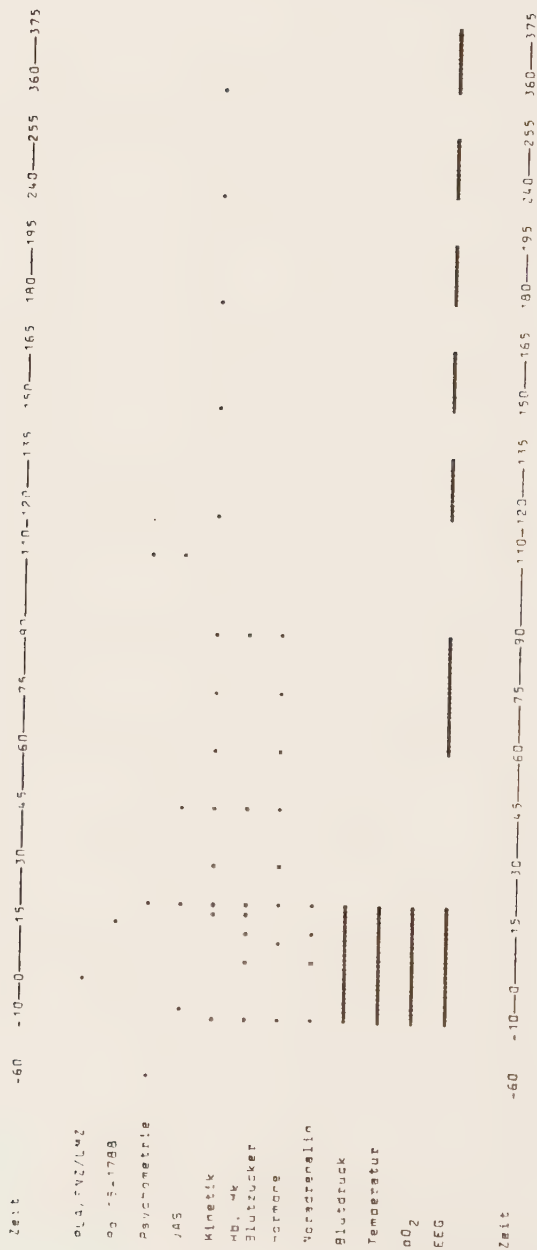


Abb. 1a Versuchsaufbau (Tag 1)

Zeitliche Gegenüberstellung der Medikamentenverabreichung (PLA: Placebo, FNZ Flunitrazepam -ML, Lormetazepam), der psychologischen Testverfahren (Psychometrie: STAI-G, EAS-S, 3F-S, 3-L und Test 12, VAS: visuelle Analogskala), der Blutabnahmen zur Bestimmung der Kinetik von Mo 15-1788, der Blutzuk-

ker- und der Hämoglobinkonzentration (Hb), des Hämoxikrits (Hx) und der Hormon-Plasmaspiegel (Cortisol, Prolaktin, Wachstumshormon sowie Noradrenalin) und der biophysikalischen Meßverfahren (Blutdruck, Hauttemperatur, pO₂: Sauerstoffpartialdruck im Blut, EEG: Elektroenzephalogramm) am ersten Versuchstag

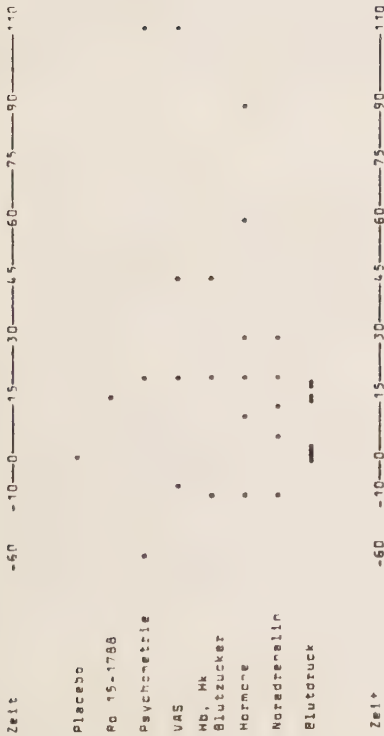


Abb. 1b Versuchsaufbau (Tag 2)

Zeitliche Gegenüberstellung der Medikamentenverabreichung (Placebo), der psychologischen Testverfahren (Psychometrie: STAI-G, EAS-S, BF-S, B-L und Test d2, VAS: visuelle Analogskala), der Blutabnahmen zur Bestimmung der Blutzucker- und der Hämoglobinkonzentration (Hb), des Hämatokrits (Hk) und der Hormonplasmaspiegel (Cortisol, Prolaktin, Wachstumshormon sowie Noradrenalin) und der manuellen Blutdruckmessung am zweiten Versuchstag

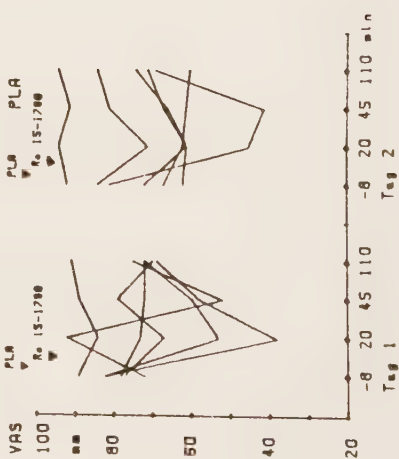
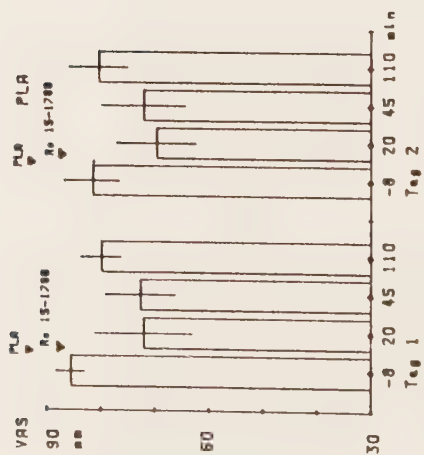
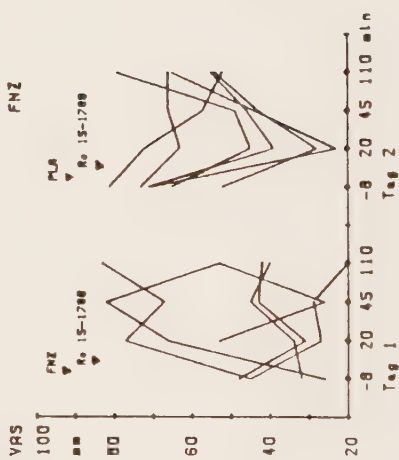
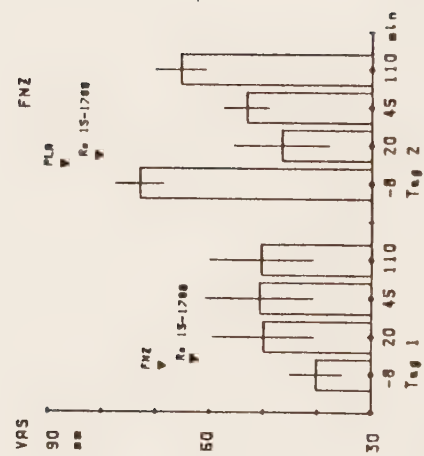


Abb. 2a-f
visuelle Analogskala (VAS)
(100 mm äußerstes Wohlbefinden
0 mm äußerstes Mißbehagen).

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (jeweils oben) sowie Einzelverläufe (jeweils unten, in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam- (FNZ) und der Lormetazepamgruppe (LMZ) an beiden Versuchstagen

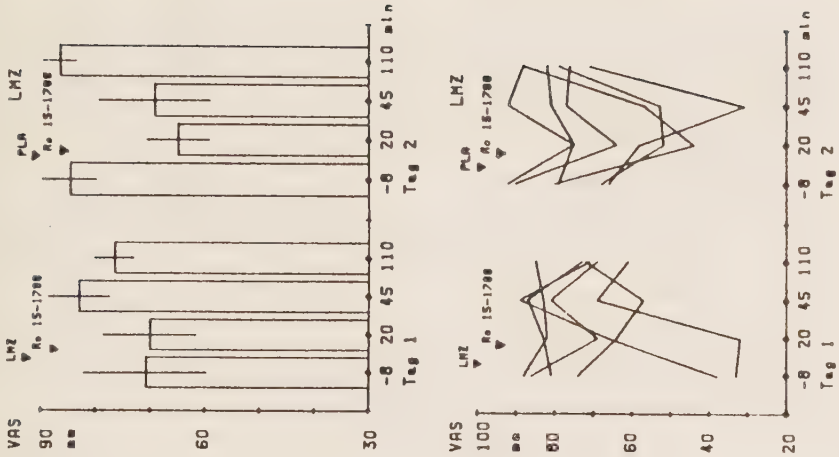
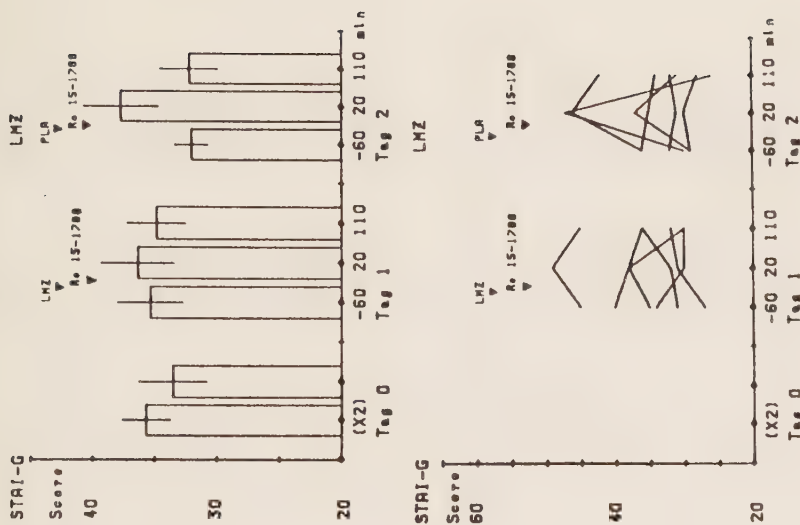


Abb. 3a-f State-Trade-Angstinventar (STAI-G)

Grundangstlichkeit in der Skalenform X2 (X2) am Vorversuchstag (Tag 0) und situative Angst in der Form X1 (nicht gekennzeichnet) an allen Versuchstagen (Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels, jeweils obere Abbildung) sowie Einzelverläufe der Form X1 an beiden Hauptversuchstagen (jeweils untere Abbildung)



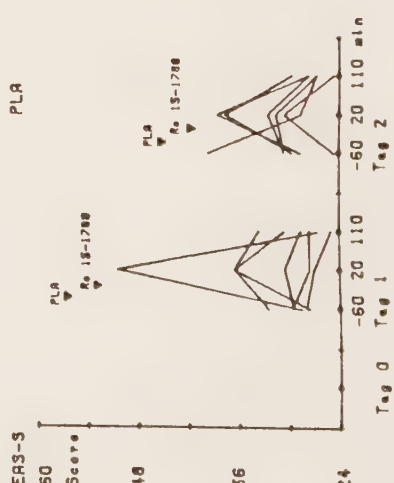
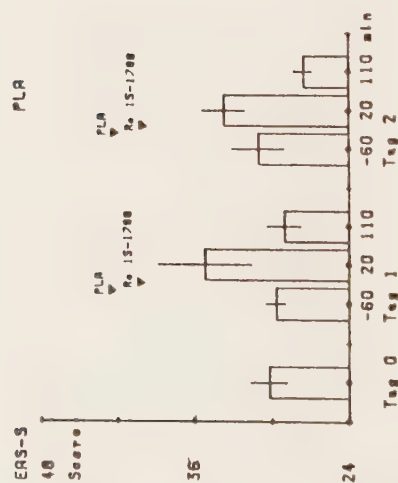
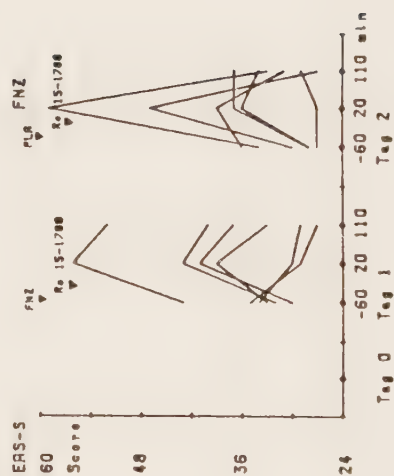
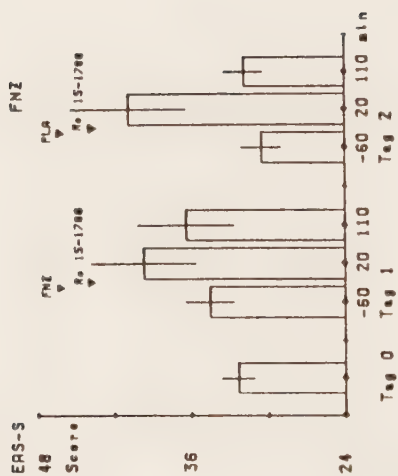
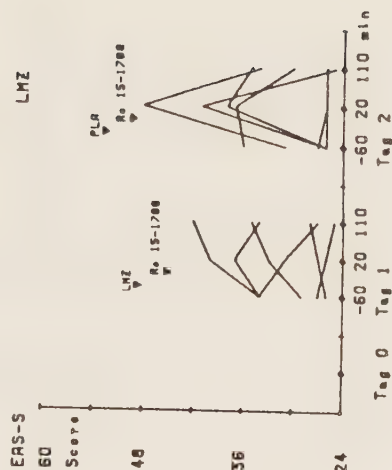
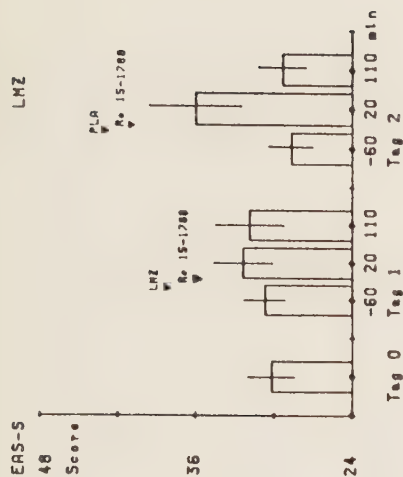


Abb. 4a-f Erlanger-Angstskala-Situativ (EAS-S)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (jeweils oben) sowie Einzelverläufe (jeweils unten) in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam- (FNZ) und der Lormetazepamgruppe (LMZ)



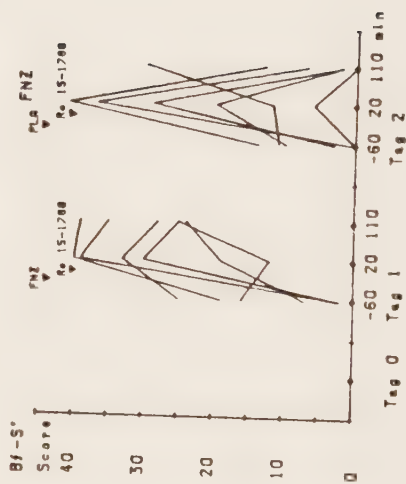
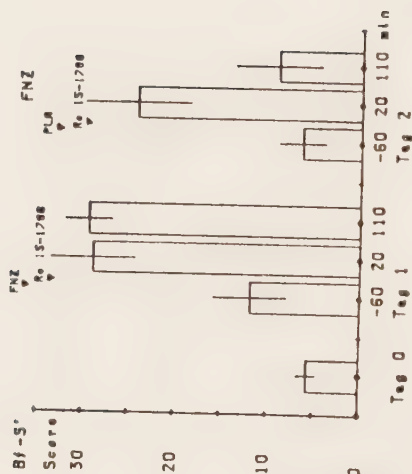
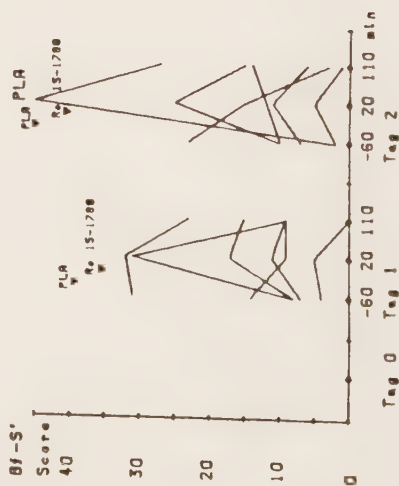
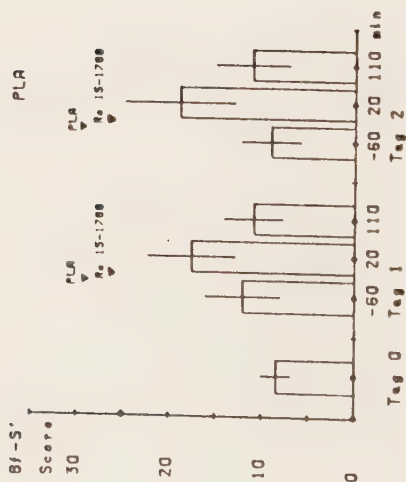
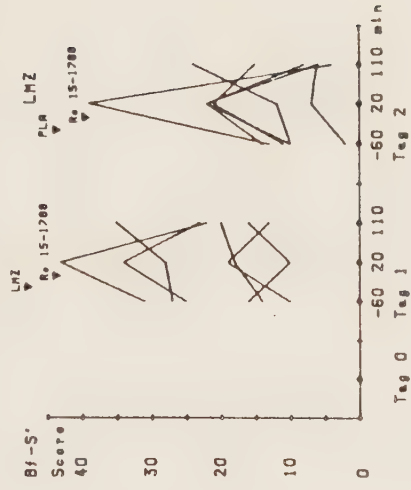
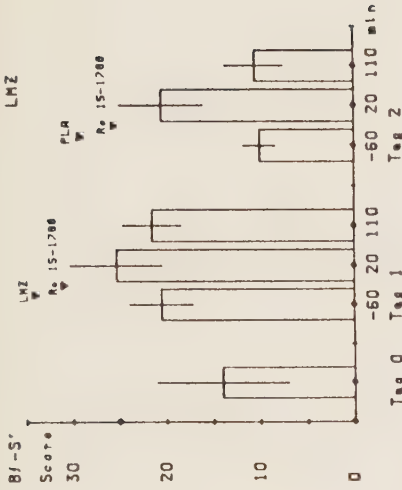


Abb. 5a-f Befindlichkeitsskala (Bf-S')

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (jeweils oben) sowie Einzelverläufe (jeweils unten) in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam- (FNZ) und der Lormetazepamgruppe (LMZ)



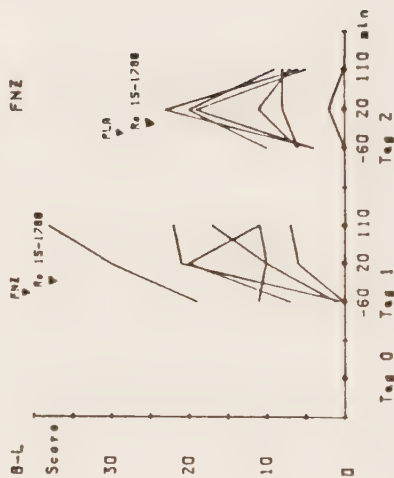
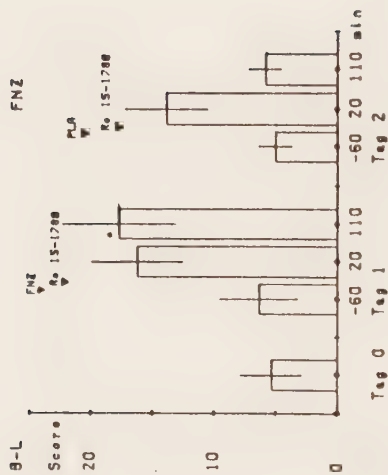
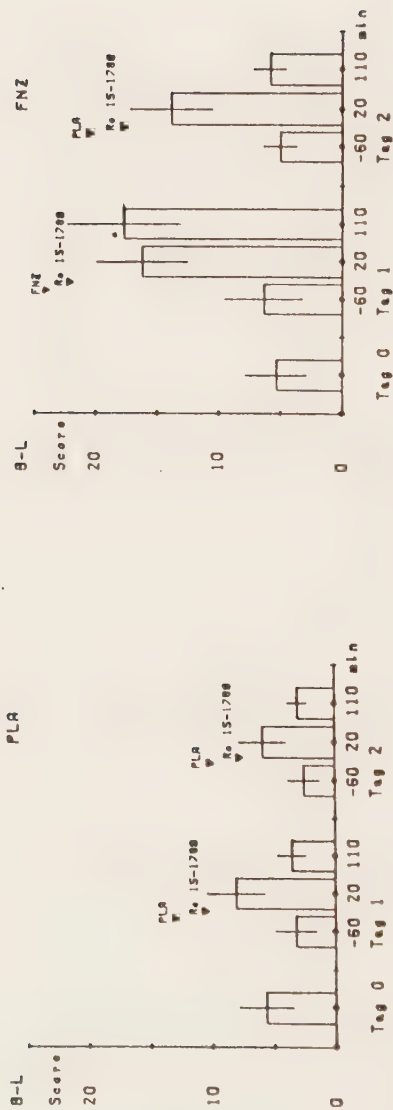
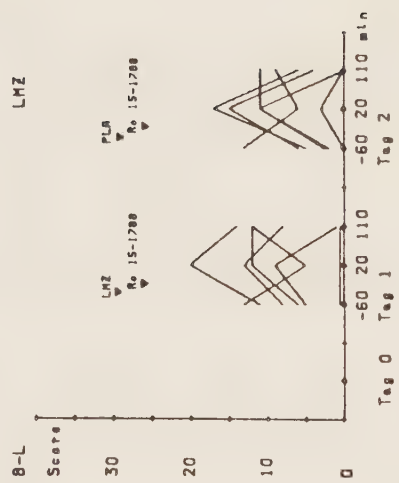
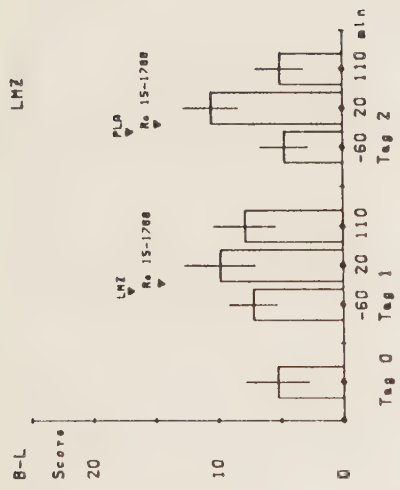
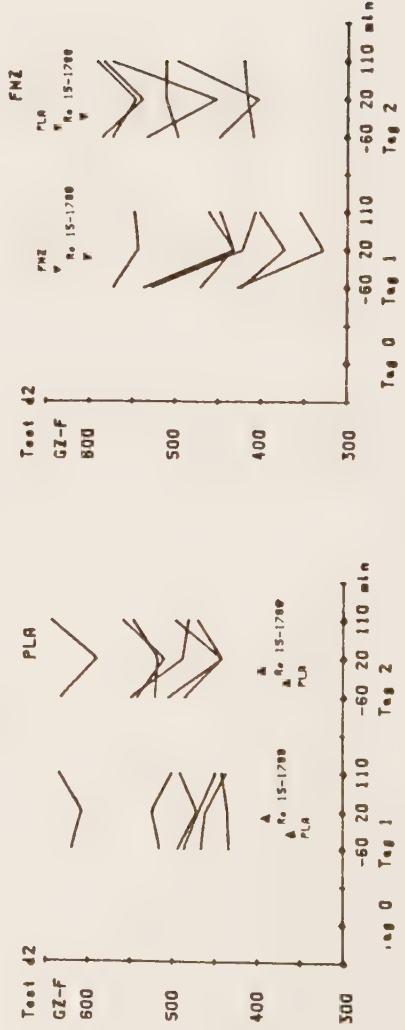
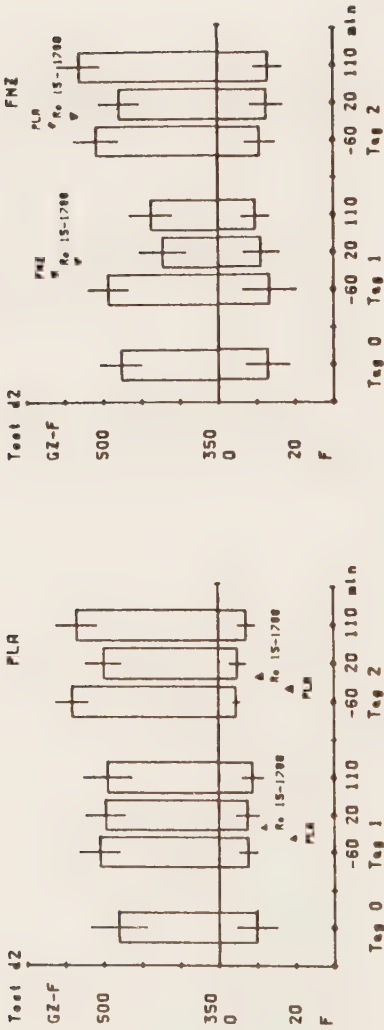


Abb. 6a-f beschwerdenliste (B-L)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (jeweils oben) sowie Einzelverläufe (jeweils unten) in der Placebo- (PLA), der Fluorizapam- (FNZ) und der Lormetazepangruppe (LMZ).





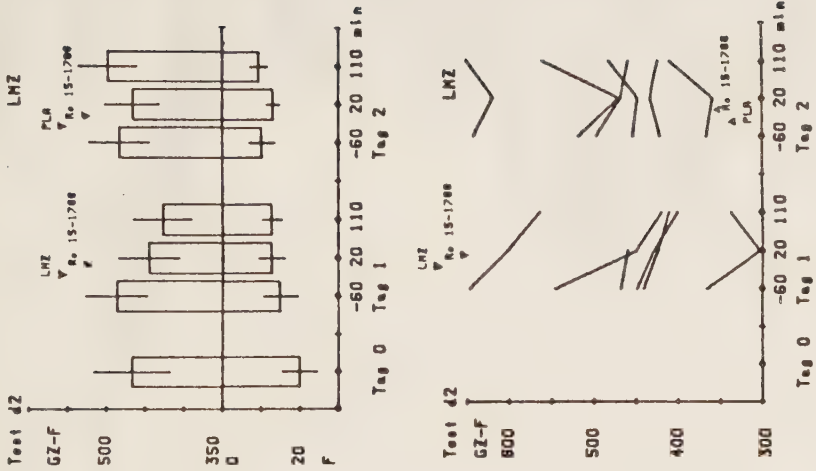


Abb. 7a-f Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels des Gesamtscores (GZ-F) (jeweils obere Graphik, nach oben abgetragen) und Einzelverläufe (jeweils untere Graphik, sowie Fehlerhaftigkeit (F) (Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels, jeweils obere Graphik, nach unten abgetragen) in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam- (FNZ) und der Lormetazepamgruppe (LMZ).

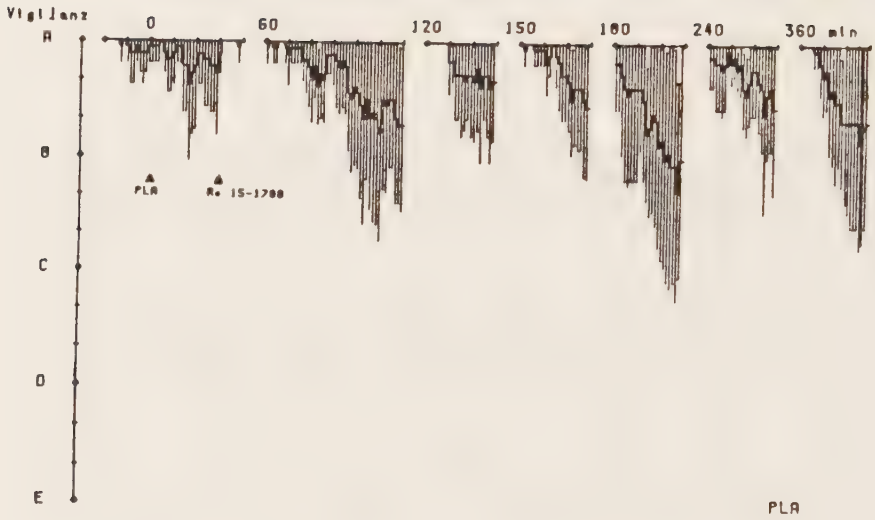
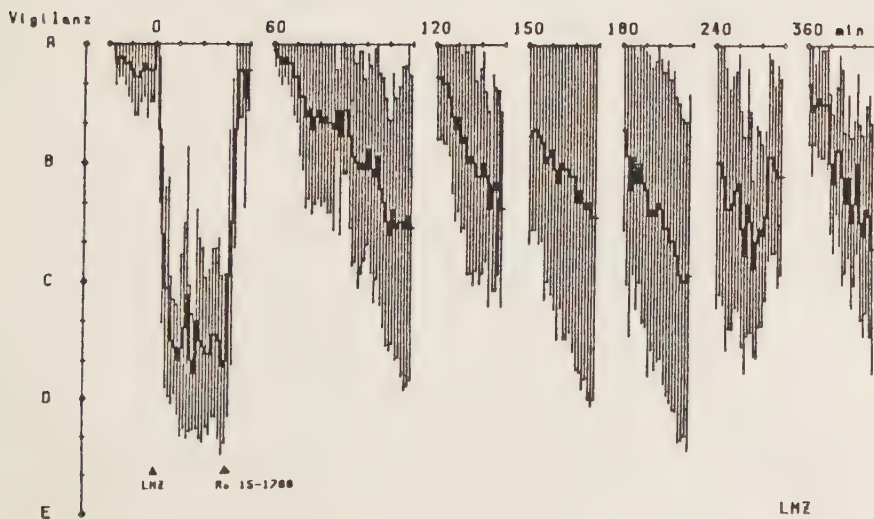
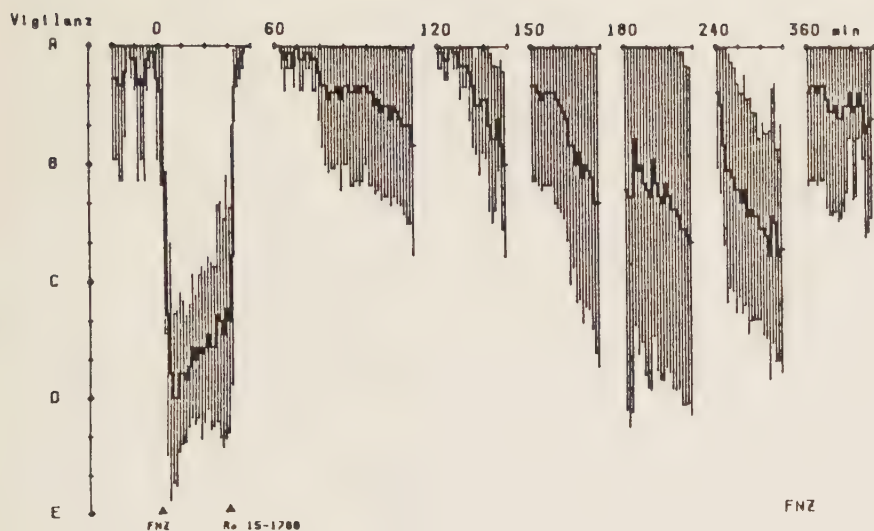


Abb. 8a-c Vigilosomnogramm

Mittelwerte und Standardabweichung in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam- (FNZ) und der Lormetazepamgruppe (LMZ) am ersten Versuchstag



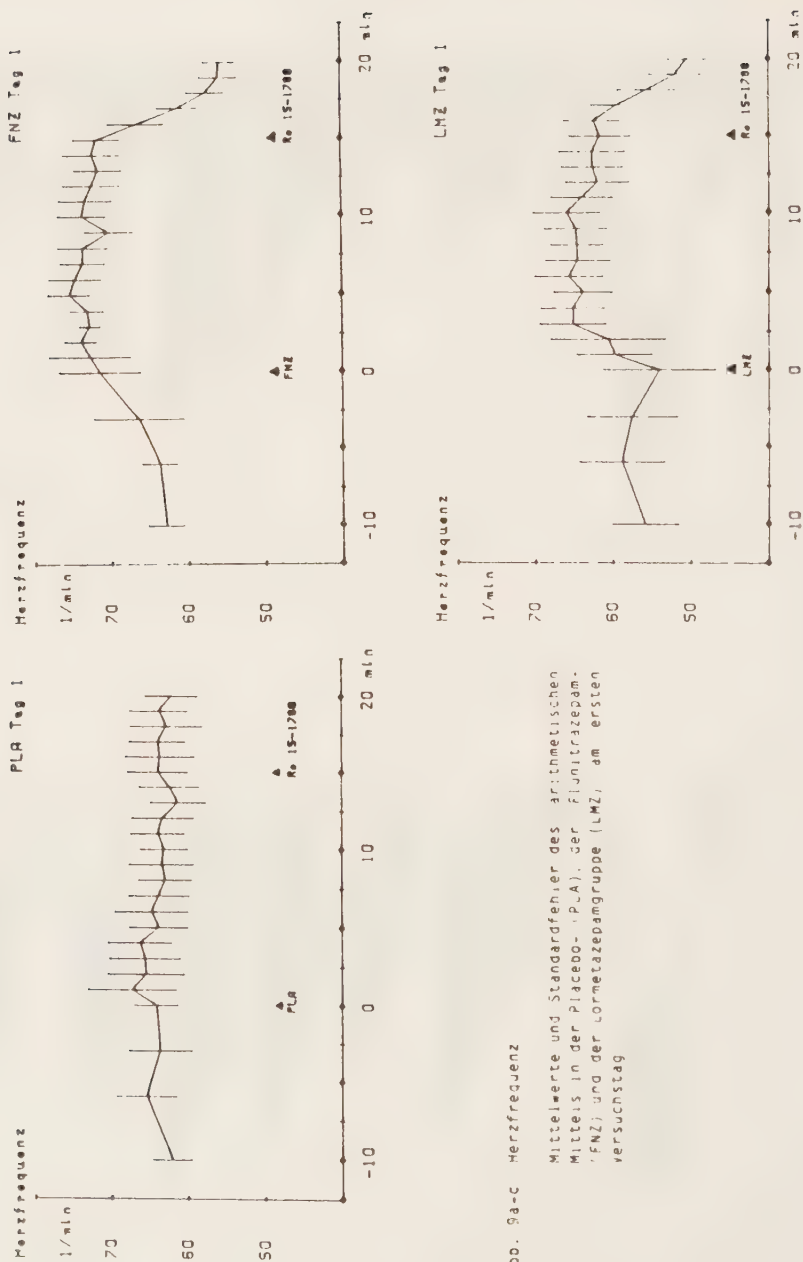


Abb. 9a-c Herzfrequenz
Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen
Mittels in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam-
(FNZ) und der Lormetazepamgruppe (LMZ) am ersten
Versuchstag

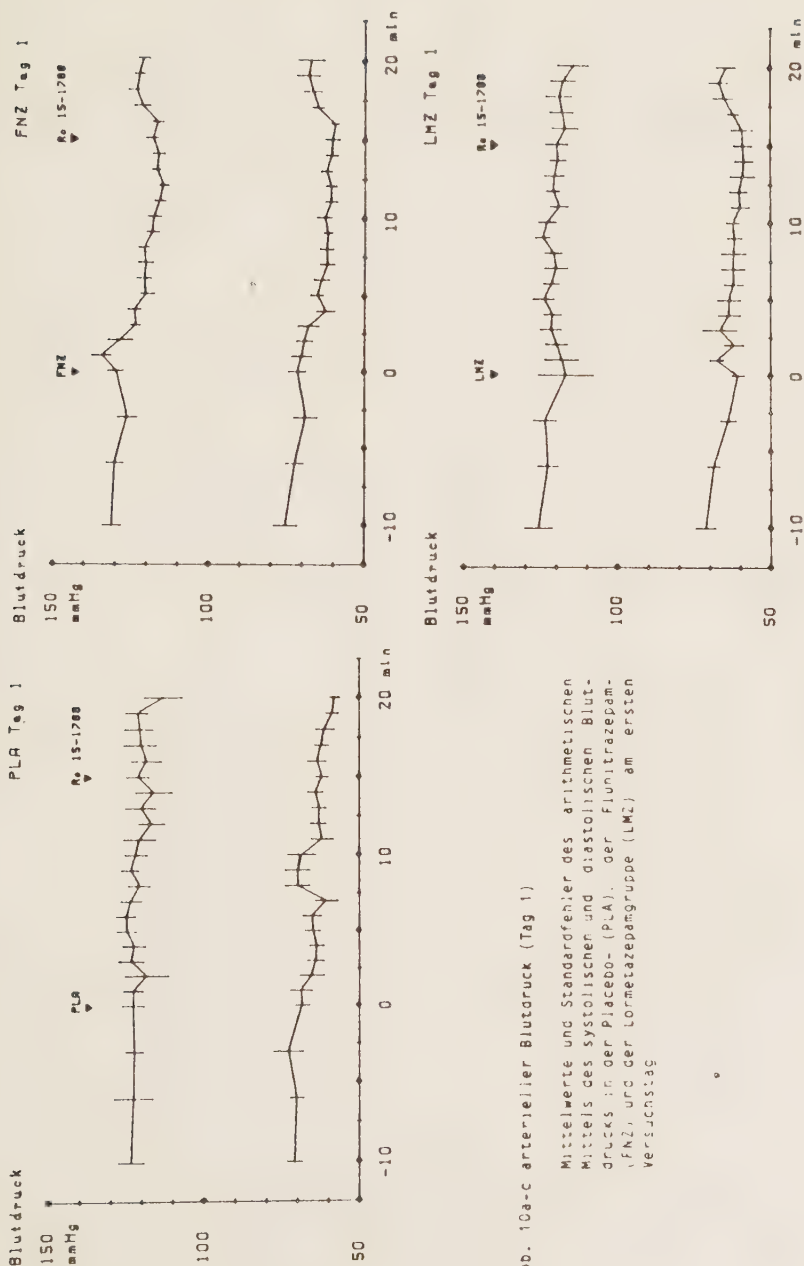


Abb. 10a-c arterieller Blutdruck (Tag 1)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam- (FNZ), und der Lormetazepangruppe (LMZ) am ersten Versuchstag

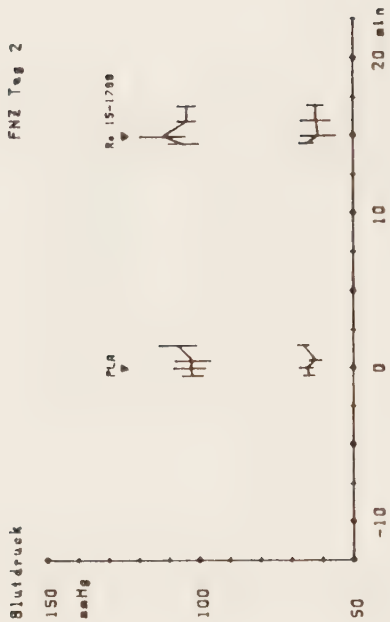
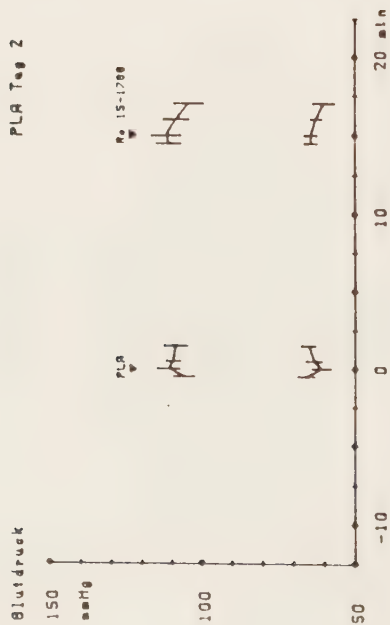


Abb. 11a-c Arterielle Blutdruck (Tag 2).

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Placebo- (PLA), der Clonitrazepam- (FNC) und der Uretazepamgruppe (LMZ) am zweiten Versuchstag

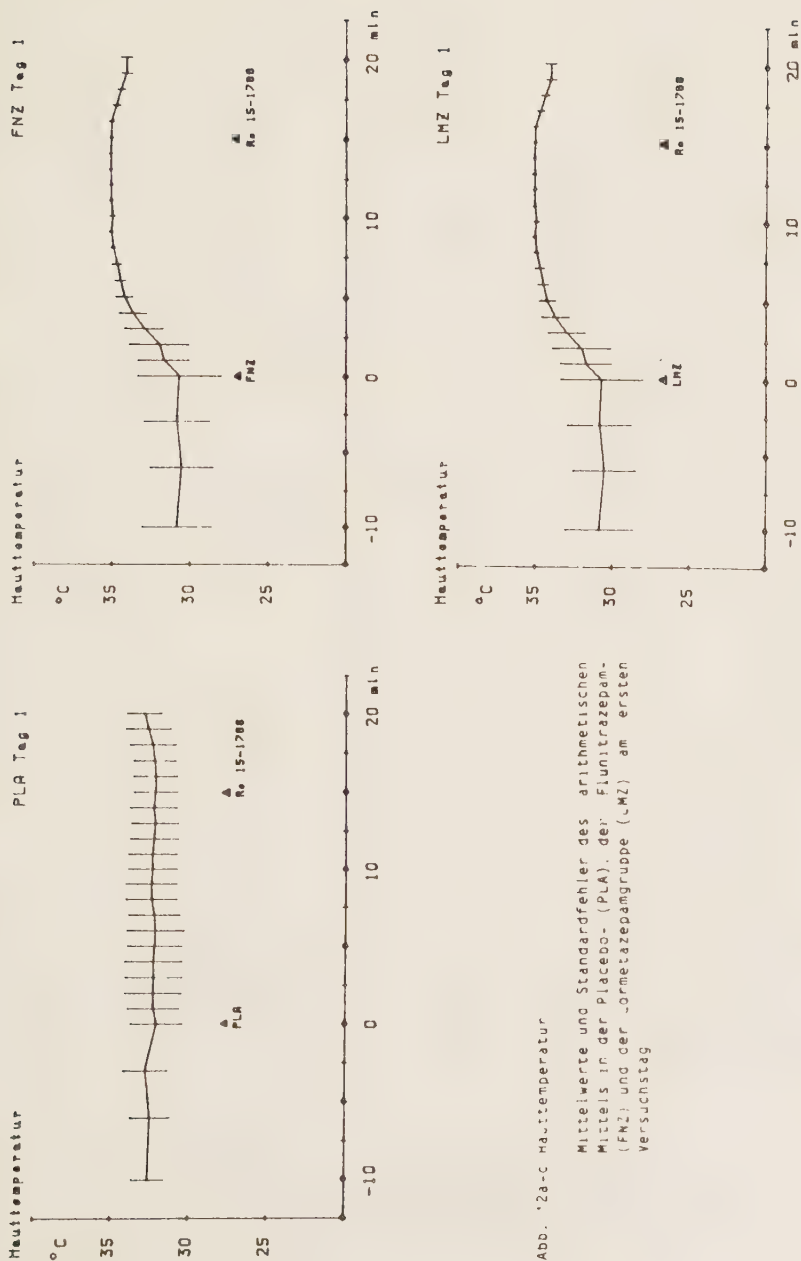


Abb. '2a-c Hauttemperatur

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels in der Placebo- (PLA), der Flunitrazepam- (FNZ) und der -ornetazepamgruppe (LMZ) am ersten Versuchstag



Abb. 13a-c Sauerstoffpartialdruck

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels des transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdrucks Standardisierung in der Placebo- (PLA), der Fingerringbande (FNZ) und der Lormetazepamgruppe (LNZ) am ersten Versuchstag

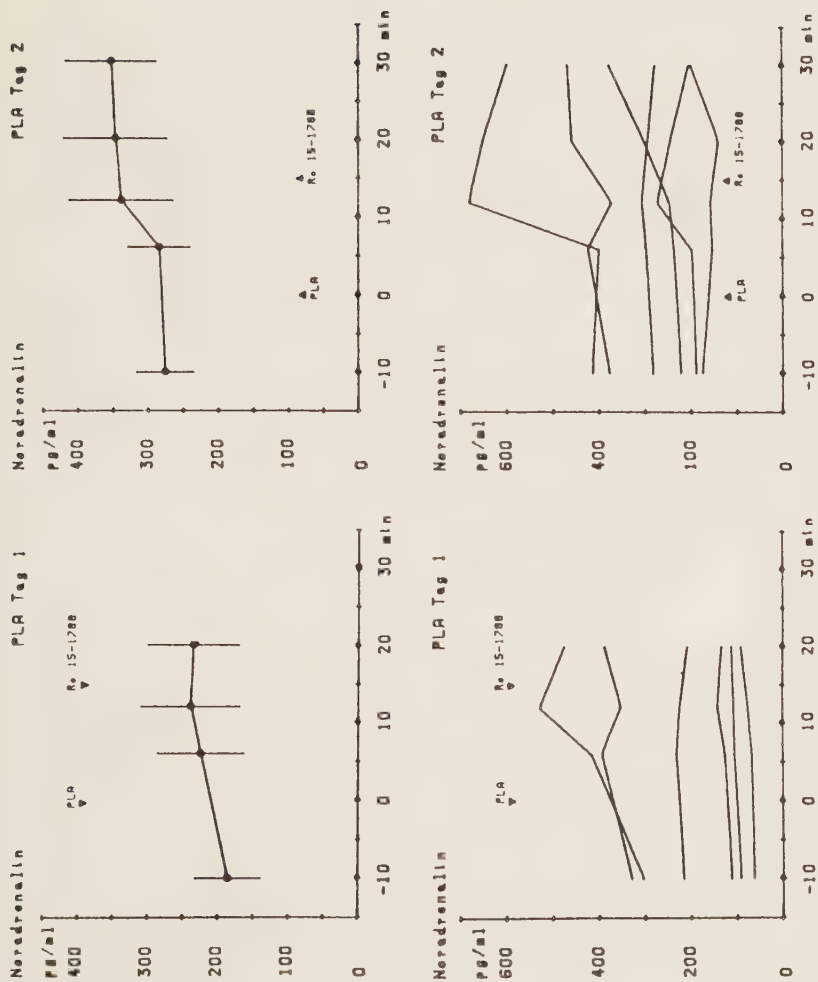


Abb. 14a-d Noradrenalin (PLA)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Noradrenalin-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Placebogruppe

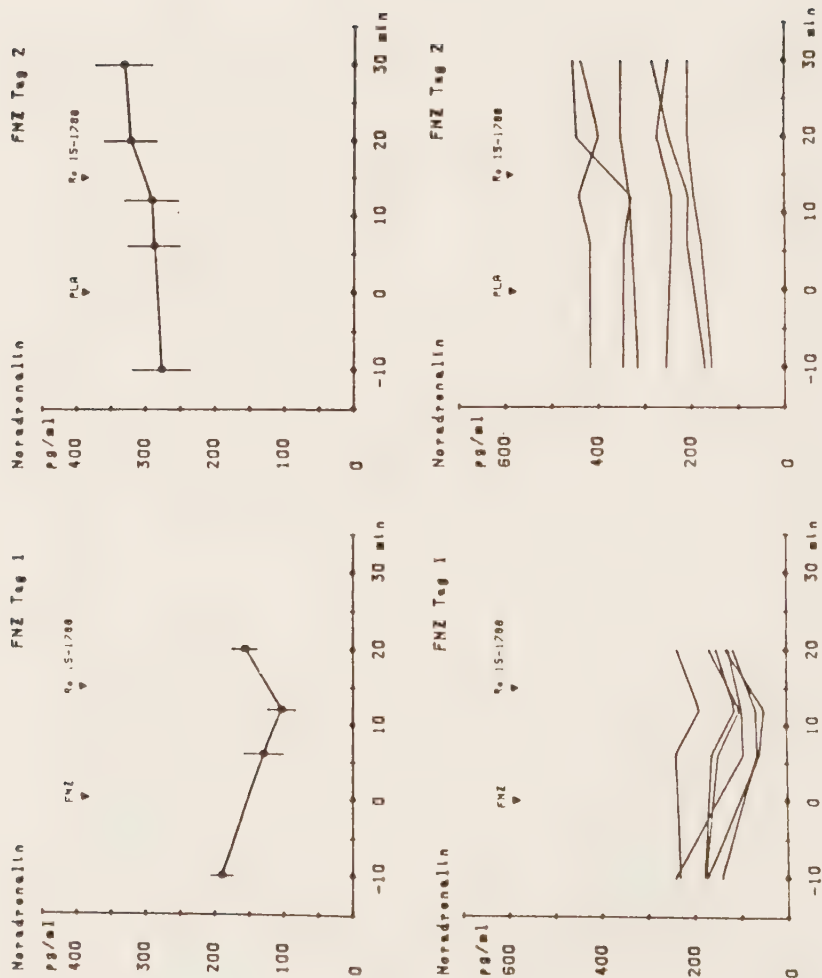


Abb. 15a-d Noradrenalin (FNZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Noradrenalin-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Flunitrazepamgruppe

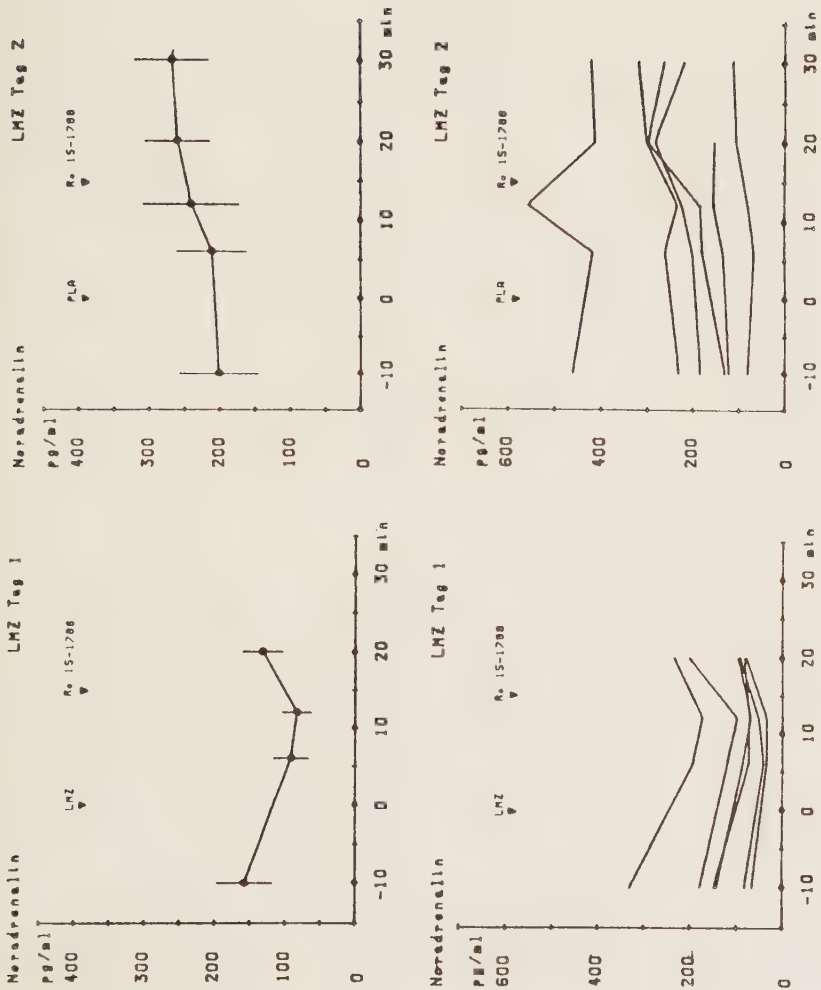


Abb. 16a-d Noradrenalin (LMZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Noradrenalin-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Lormetazepamgruppe

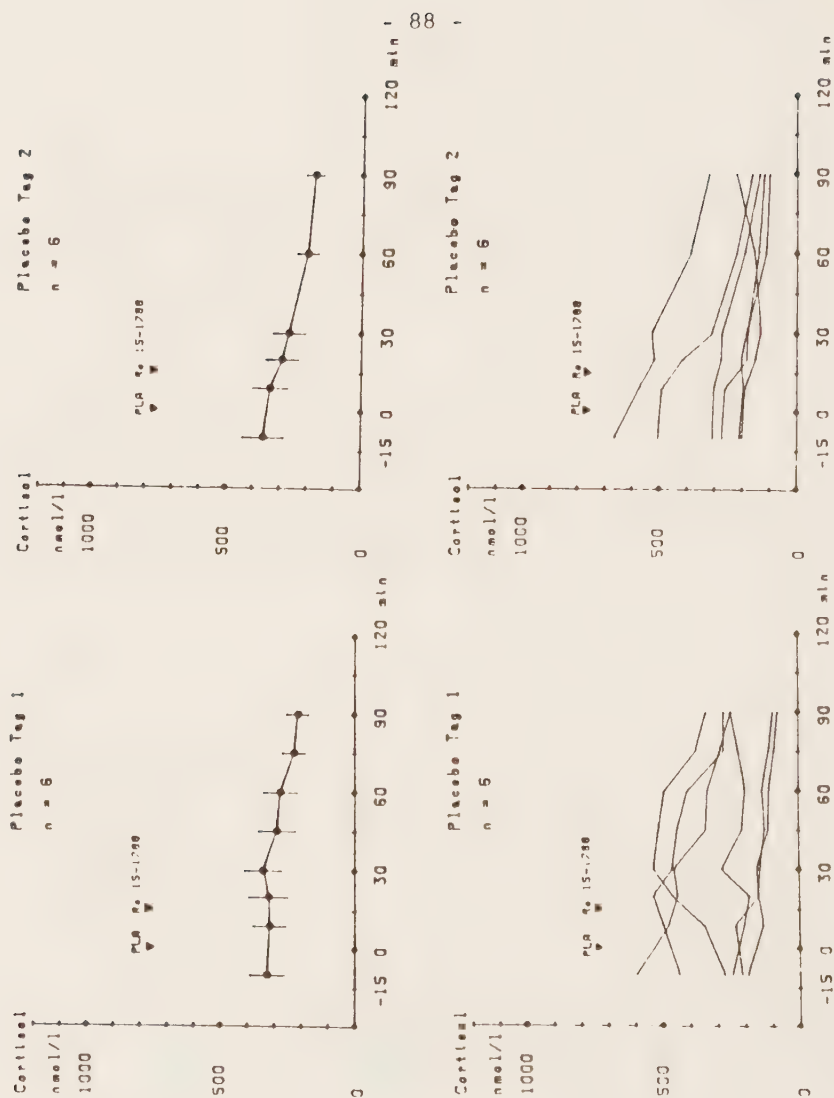


Abb. 17a-d Cortisol (PLA)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Cortisol-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Placebogruppe

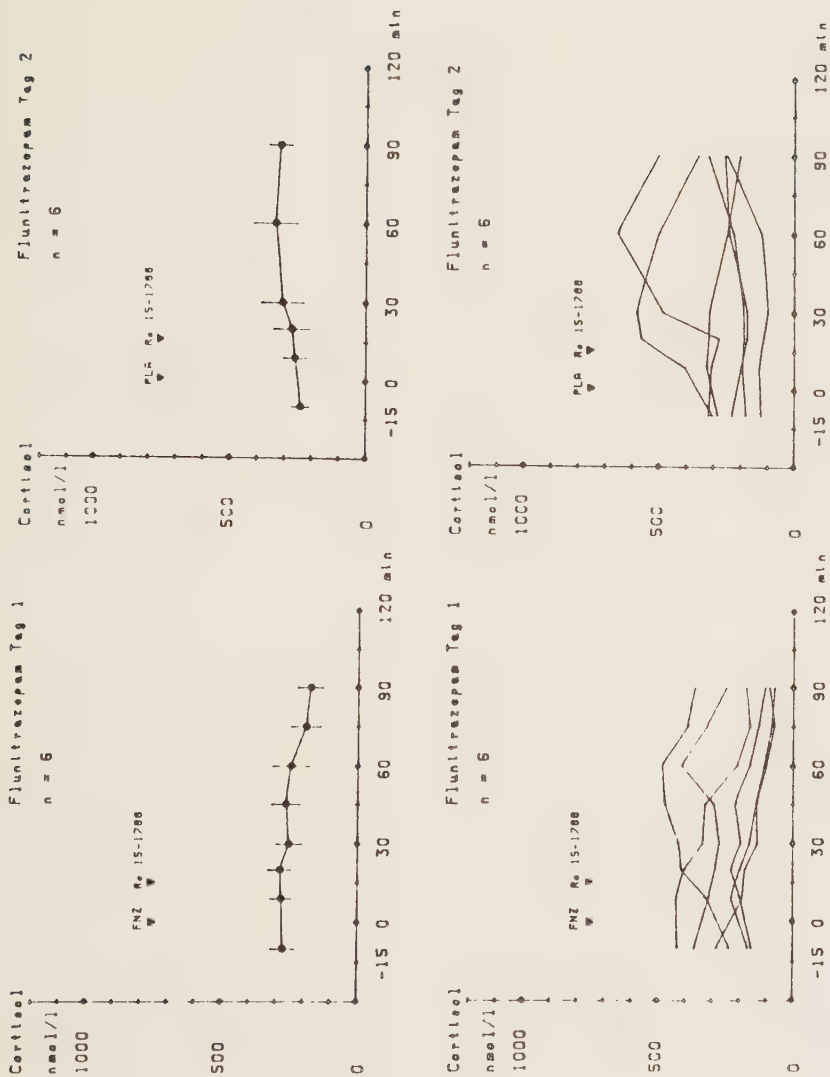


Abb. 18a-d Cortisol (FNZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Cortisol-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Flunitrazepamgruppe

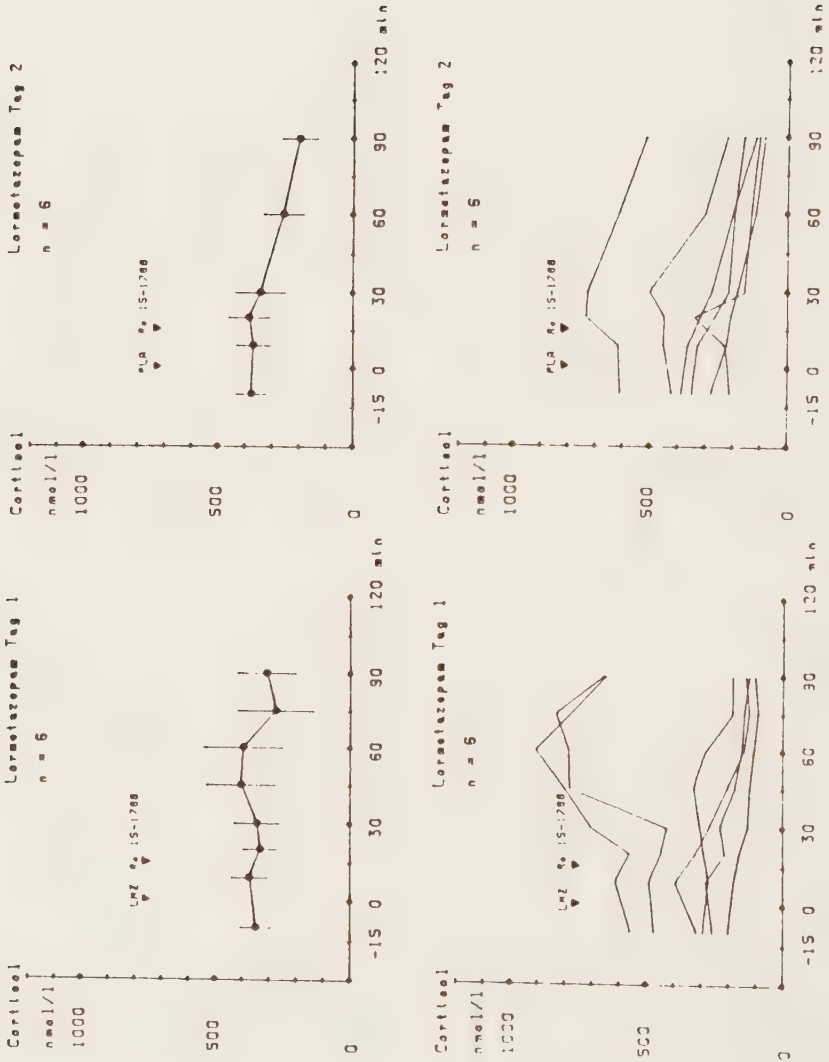


Abb. 19a-d Cortisol (LMZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Cortisol-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Lormetazepamgruppe

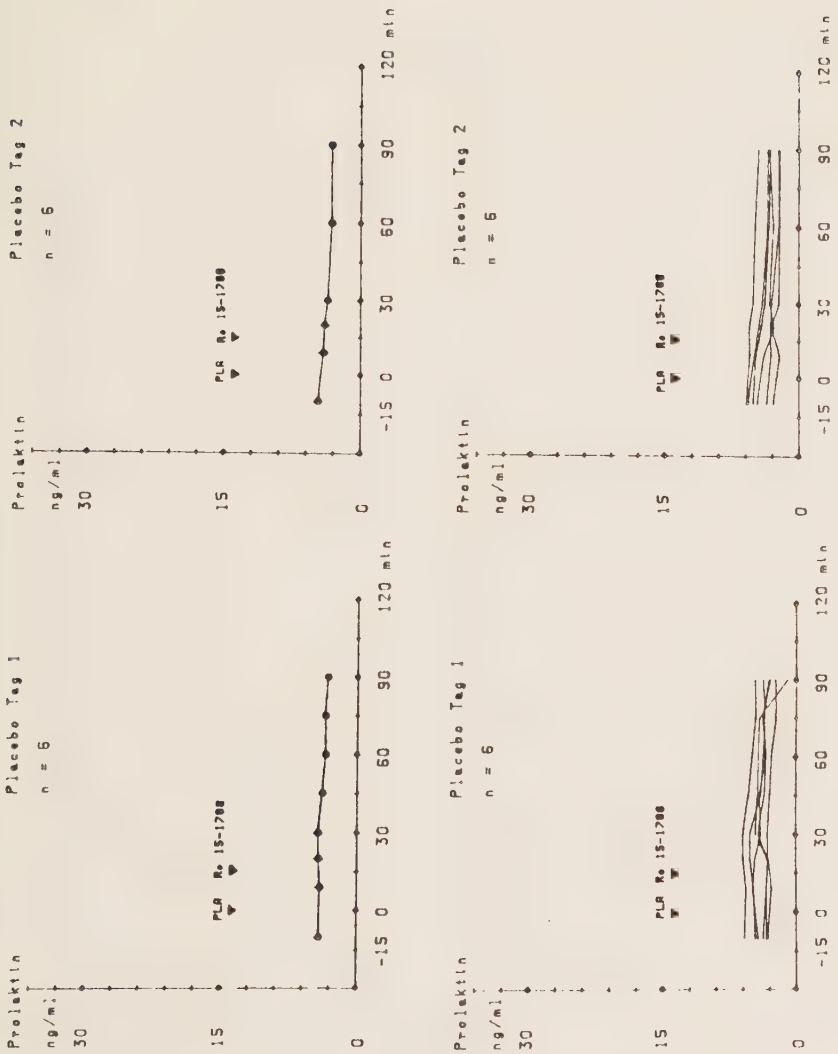


Abb. 20a-d Prolaktin (PIA)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Prolaktin-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Placebogruppe

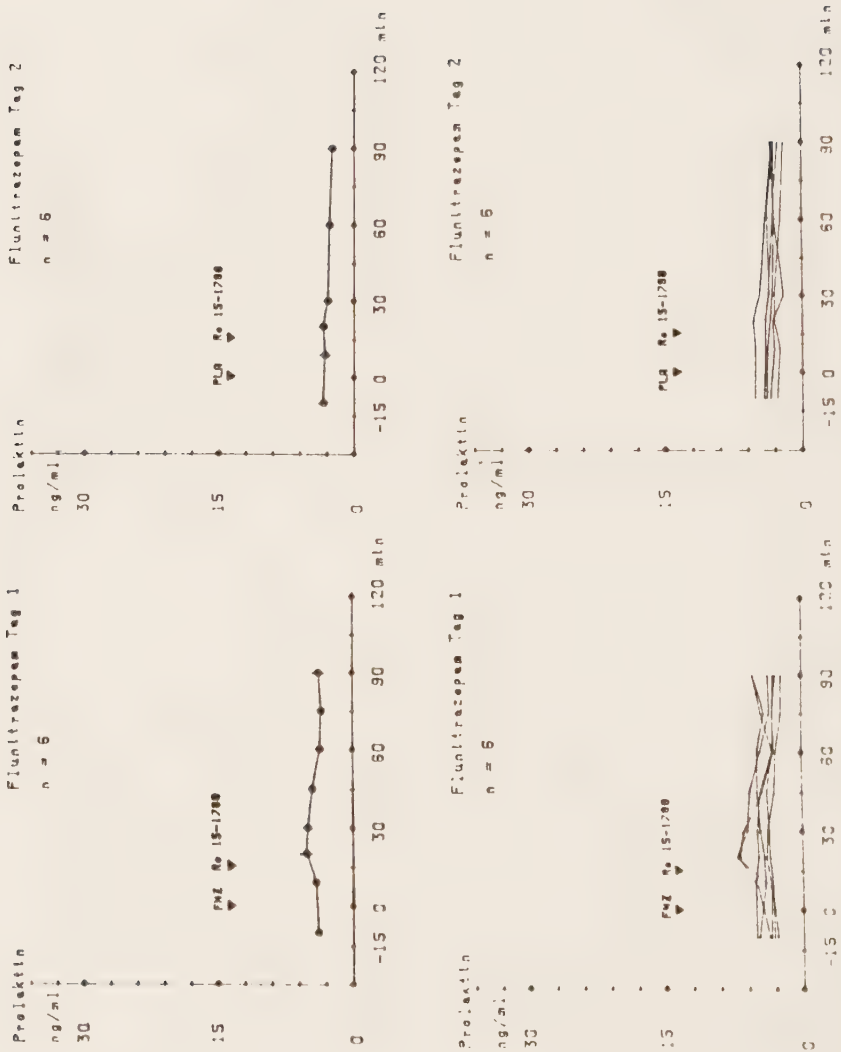
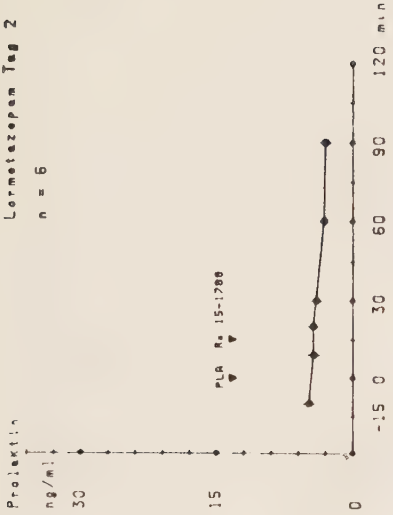


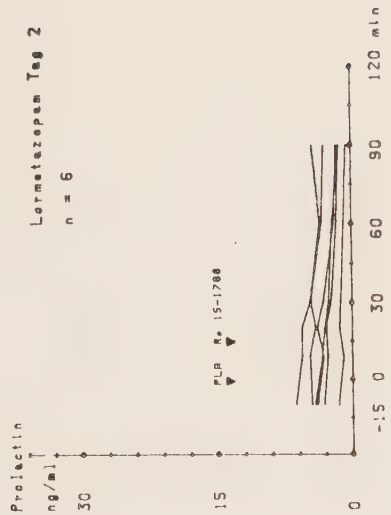
Abb. 21a-d Prolaktin (FNZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Prolaktin-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Flunitrazepamgruppe

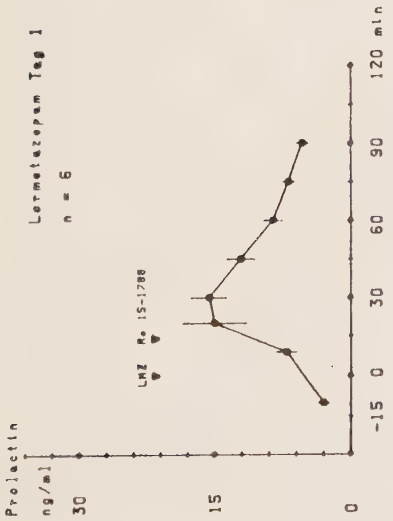
Lormetazepam Tag 2
n = 6



Lormetazepam Tag 2
n = 6



Lormetazepam Tag 1
n = 6



Lormetazepam Tag 1
n = 6

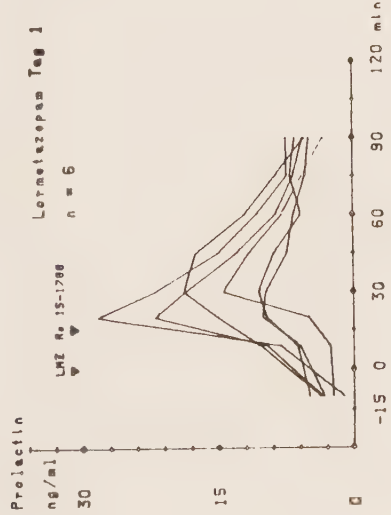


Abb. 22a-d Prolaktin (LMZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Prolaktin-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Lormetazepamgruppe

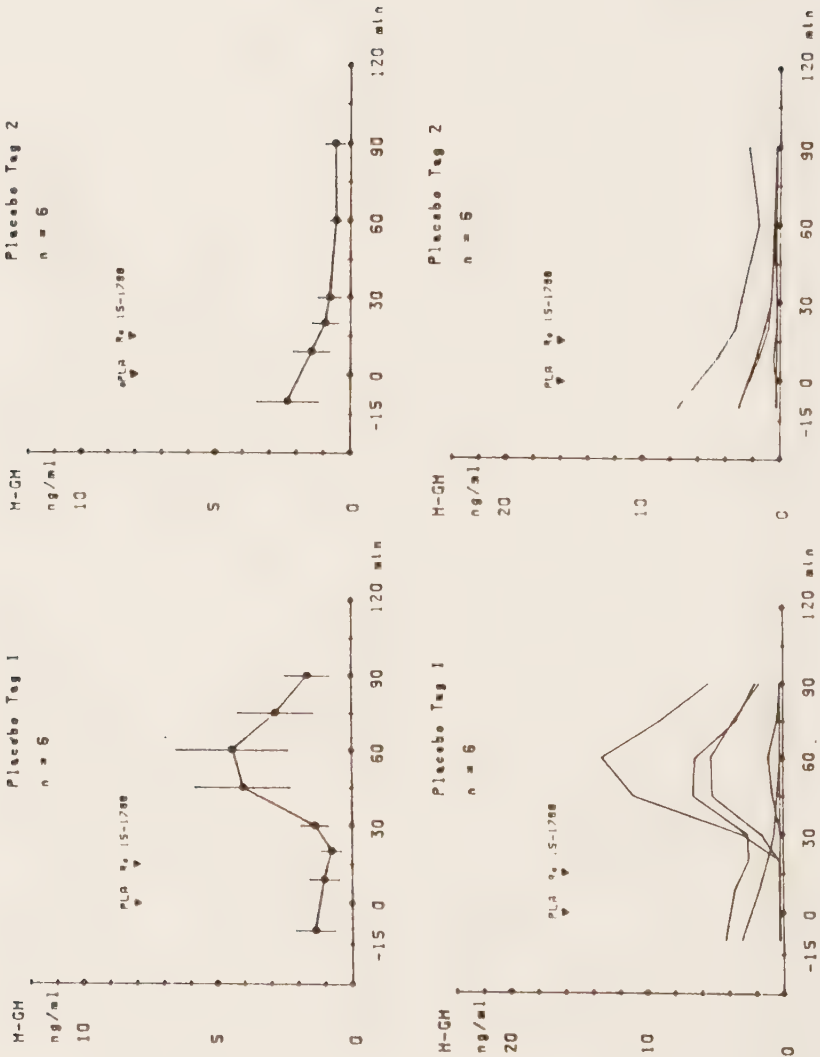


Abb. 23a-d Wachstumshormon (PLA)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Wachstumshormon-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Placebogruppe

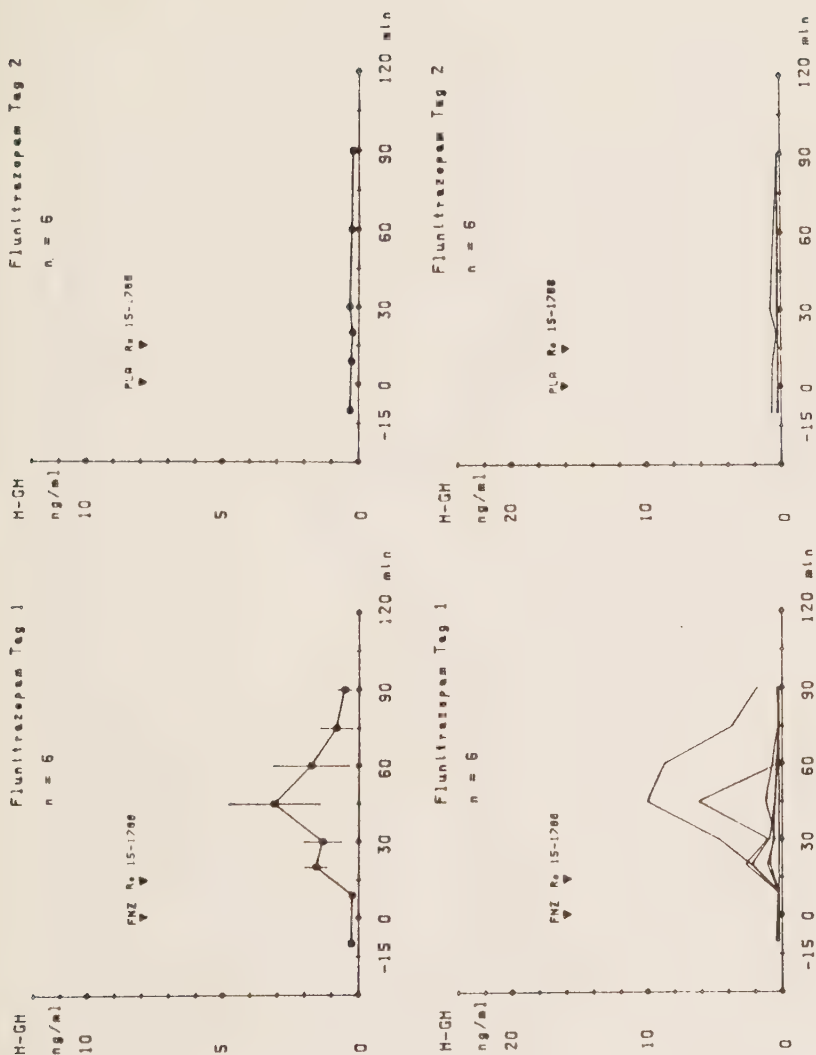


Abb. 24a-d Wachstumshormon (FNZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Wachstumshormon-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Flunitrazepamgruppe

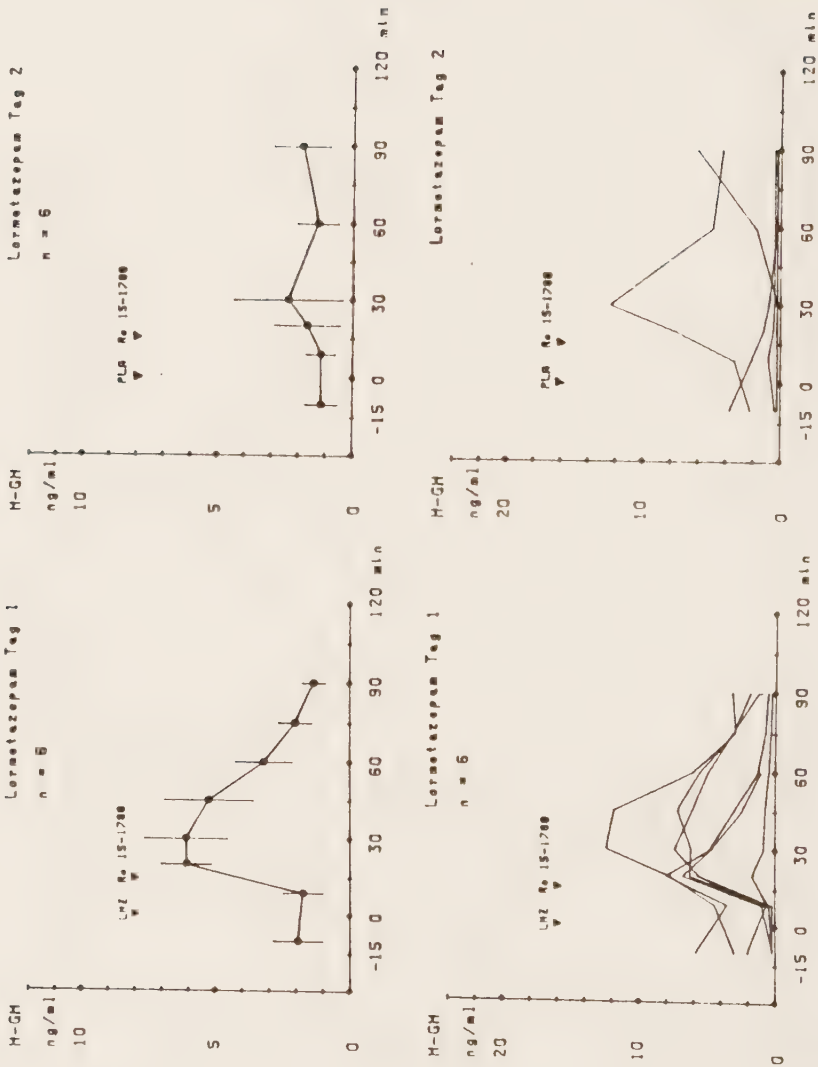
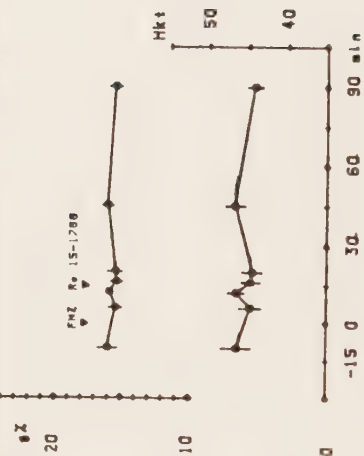


Abb. 25a-d Wachstumshormon (LMZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Wachstumshormon-Plasmakonzentration an beiden Versuchstagen in der Lormetazepamgruppe

FNZ Tag 1

Hämoglobinkonzentration



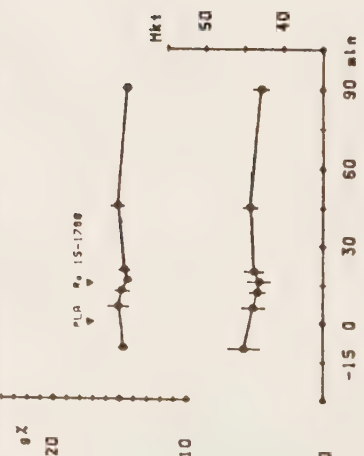
FNZ Tag 2

Hämoglobinkonzentration



PLA Tag 1

Hämoglobinkonzentration



PLA Tag 2

Hämoglobinkonzentration

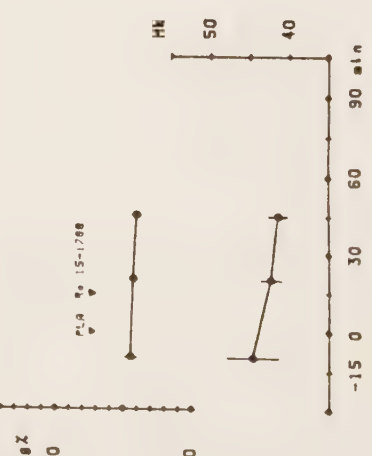
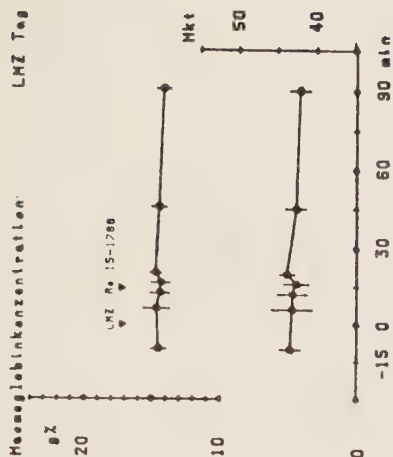


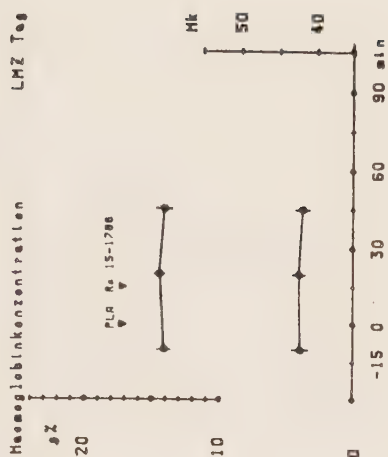
Abb. 26a-f Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit:

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits an beiden Hauptversuchstagen (Jeweils Operatione Abbildung: Tag 1, Jeweils untere Abbildung: Tag 2) in der Placebo- (PLA., der Flunitrazepin- (FNZ) und der Lornetazepamgruppe (LMZ)

LMZ Tag 1



LMZ Tag 2



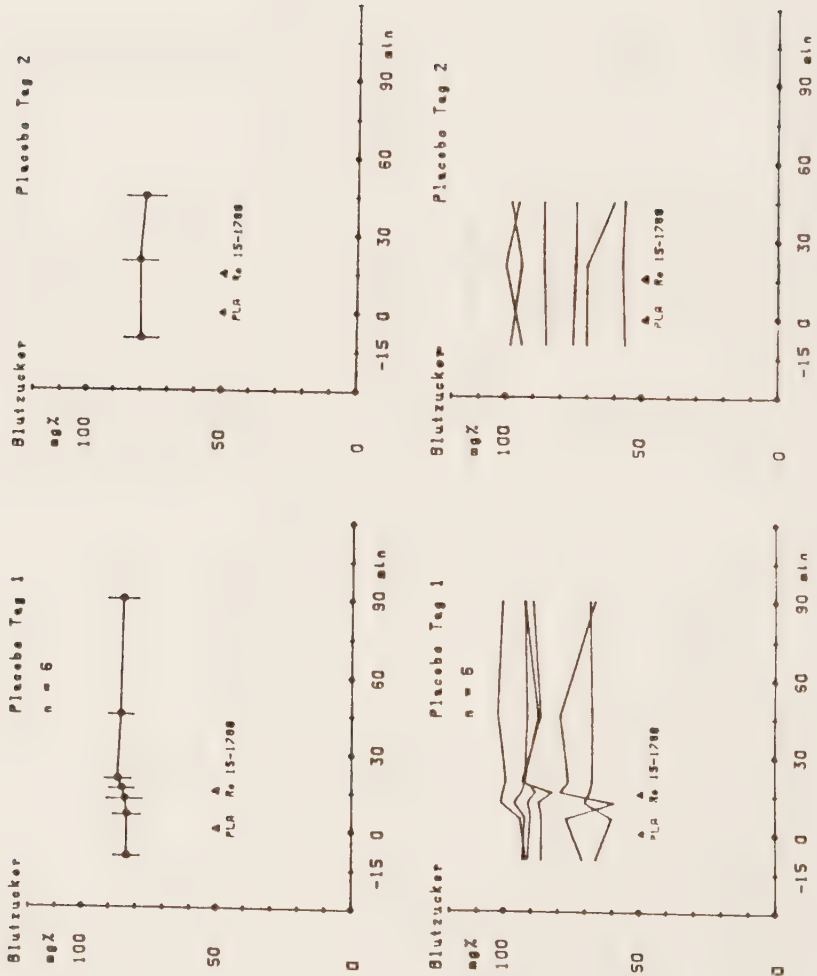


Abb. 27a-d Blutzucker (PLA)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Blutzuckerkonzentration an beiden Versuchstagen in der Placebogruppe

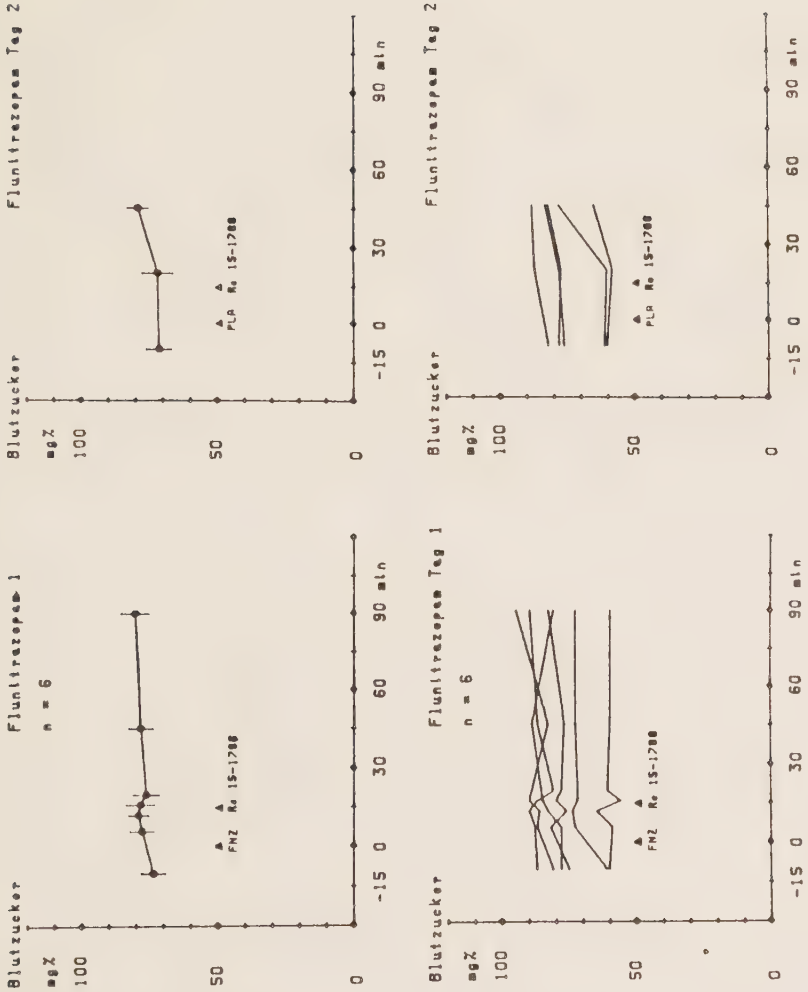


Abb. 2Ba-d Blutzucker (FNZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Blutzuckerkonzentration an beiden Versuchstagen in der Flunitrazepamgruppe

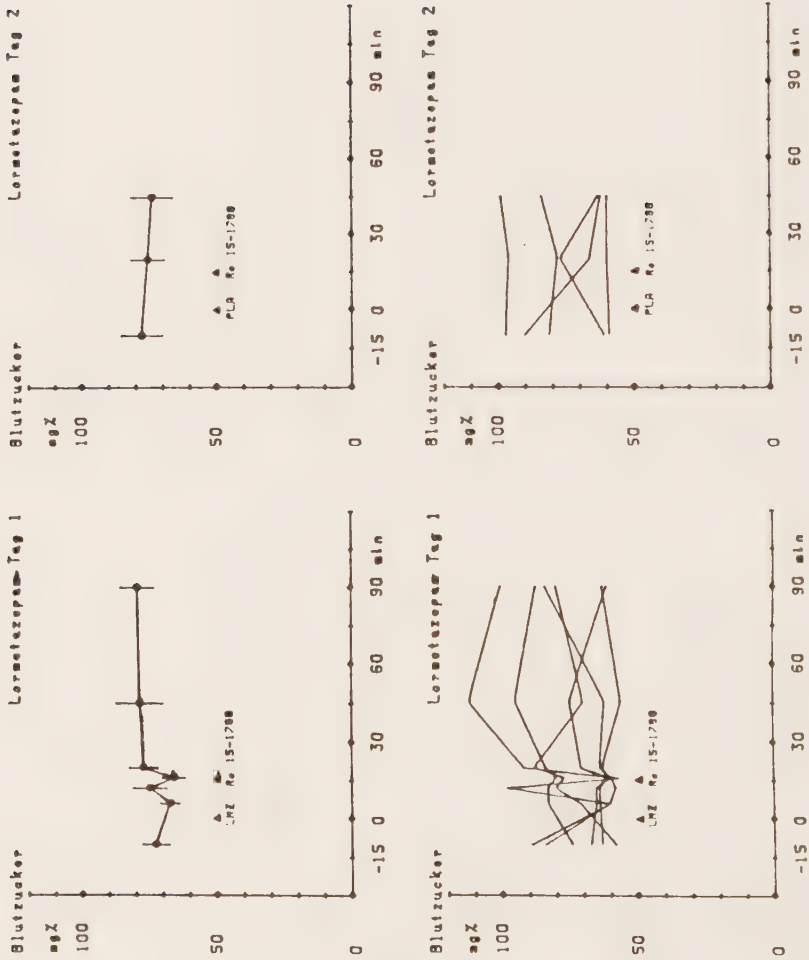


Abb. 29a-d Blutzucker (LMZ)

Mittelwerte und Standardfehler des arithmetischen Mittels (oben) und Einzelverläufe (unten) der Blutzuckerkonzentration an beiden Versuchstagen in der Lormetazepamgruppe

Plasmakonzentration von Ro 15-17bd

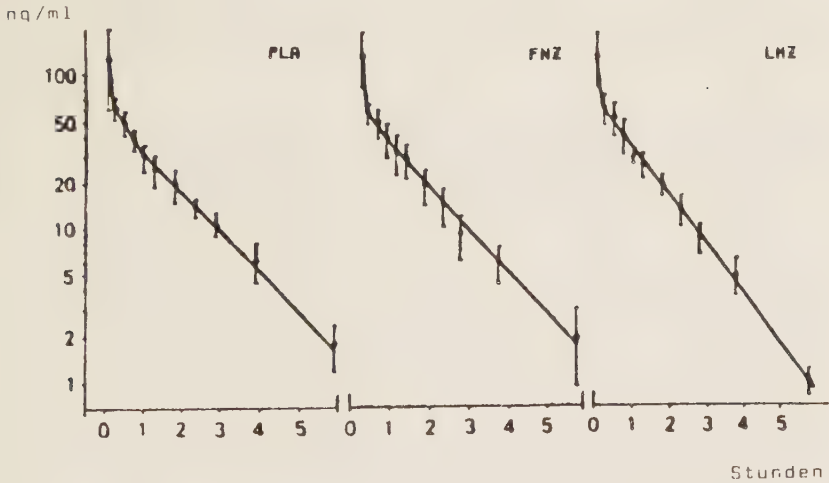


Abb. 30a-c Plasmakonzentration von Ro 15-1788

Mittelwerte und Standardabweichung der Plasmakonzentration von Ro 15-1788 nach Placebo- (PLA), Flunitrazepam- (FNZ) und Lormetazepamprämiedikation (LMZ) am ersten Versuchstag

8. Literaturverzeichnis

- 1 NN (1985)
Noctamid Schlafmittel und Basissedativum
Schering AG, Berlin
- 2 NN (1985)
Rohypnol Gebrauchsinformation für Fachkreise
Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen
- 3 Ackenheil M, Fröhler M, Golding G, Rall G, Welter D
(1982)
Catecholamin-Bestimmung im Blut und Liquor mit Hoch-
druckflüssigkeitschromatographie und elektrochemischem
Detektor
Arzneim Forsch / Drug Res 32:893
- 4 Ajilouni K, El-Khateeb M (1980)
Effect of glucose on growth hormone, prolactin and TSH
response to diazepam in normal subjects
Hormone Res 13:160
- 5 Ajilouni K, El-Khateeb M, El-Zaheri MM, El-Najdawi A
(1982)
The response of growth hormone and prolactin to oral
diazepam in diabetics
J Endocr Invest 5:157
- 6 Axelrod J, Reisine TD (1984)
Stress hormones: their interaction and regulation
Science 224:452
- 7 Ayd FD (1983)
Benzodiazepine dependence and withdrawal
J Psychoactive Drugs 15:67
- 8 Baldessarini RJ (1980)
Drugs used in the treatment of anxiety
in: Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A (Hrsg)
The pharmacological basis of therapeutics, S.436ff,
Macmillan Publishing Co, New York

- 9 Biswas B, Carlsson A (1978)
On the mode of action of diazepam on brain catecholamine metabolism
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 303:73
- 10 Bonetti EP, Pieri L, Cumin R, Schaffner R, Pieri M, Gamzu ER, Müller RKM, Haefely W (1982)
Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: neurological and behavioural effects
Psychopharmacology 78:8
- 11 Bonetti EP, Schaffner R, Cumin R, Pieri L, Haefely W (1981)
Selective benzodiazepine antagonism
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316:273
- 12 Brickenkamp R (1972)
Test d2, Handanweisung
Verlag für Psychologie, C J Hogrefe, Göttingen
- 13 Cavagnini F, Benetti G, Invitti C, Ramella G, Pinto M, Lazza M, Dubini A, Marelli A, Müller EE (1980)
Effects of gamma-aminobutyric acid on growth hormone and prolactin secretion in man: influence of pimozide and domperidone
J Clin Endocrinol Metab 51:789
- 14 Cavagnini F, Invitti C, Di Landro A, Tenconi L, Maraschini C, Girotti G (1977)
Effects of a gamma aminobutyric acid (GABA) derivative, baclofen, on growth hormone and prolactin secretion in man
J Clin Endocrinol Metab 45:579
- 15 Cavagnini F, Invitti C, Pinto M, Maraschini C, Di Landro A, Dubini A, Marelli A (1980)
Effect of acute and repeated administration of gamma aminobutyric acid (GABA) on growth hormone and prolactin secretion in man
Acta Endocrinol (Copenh) 93:149

- 16 Chabot G, Brissette Y, Gascon AL (1982)
Relationship between plasma corticosterone and adrenal epinephrine after diazepam treatment
Can J Physiol Pharmacol 60:589
- 17 Chambers CD, White OZ, Lindquist JH (1983)
Physician attitudes and prescribing practices: a focus on minor tranquilizers
J Psychoactive Drugs 15:55
- 18 Chiu TH, Rosenberg HC (1978)
Reduced diazepam binding following chronic benzodiazepine treatment
Life Sci 23:1153
- 19 Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T (1967)
The effect of some psychoactive drugs on central monoamine neurons
Eur J Pharmacol 1:363
- 20 Corrodi H, Fuxe K, Lidbrink P, Olson L (1971)
Minor tranquilizers, stress and central catecholamine neurons
Brain Res 29:1
- 21 Cumin R, Bonetti EP, Scherschlicht R, Haefely W (1982)
Use of the specific benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788, in studies of physiological dependence on benzodiazepines
Experientia 38:833
- 22 Dantzer R, Perio A (1982)
Behavioural evidence for partial agonist properties of Ro 15-1788
Eur J Pharmacol 81:655
- 23 Da Prada M, Pieri L, Picotti GB (1980)
Effects of midazolam (a water soluble benzodiazepine) on stress-induced increase of plasma catecholamines
in: Usdin E, Kvetnansky R, Kopin IJ (Hrsg)
Catecholamines and stress: recent advances, S.231ff
Elsevier, Amsterdam

- 24 D'Armiento M, Bisignani G, Reda G (1981)
Effect of bromazepam on growth hormone and prolactin secretion in normal subjects
Hormone Res 15:224
- 25 Darragh A, Lambe R, Brick I, Downie WW (1981)
Reversal of benzodiazepine-induced sedation by intravenous Ro 15-1788
Lancet 1981/II:1042
- 26 Darragh A, Lambe R, Kenny M, Brick I (1983)
Tolerance of healthy volunteers to intravenous administration of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788
Eur J Clin Pharmacol 24:569
- 27 Darragh A, Lambe R, O'Boyle C, Kenny M, Brick I (1983)
Absence of central effects in man of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788
Psychopharmacology 80:192
- 28 Darragh A, Lambe R, Scully M, Brick I, O'Boyle C, Downie WW (1981)
Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788
Lancet 1981/II:8
- 29 DeTurck KH, Vogel WH (1982)
Effects of acute ethanol on plasma and brain catecholamine levels in stressed and unstressed rats: evidence for an ethanol-stress interaction
J Pharmacol Exp Ther 223:348
- 30 Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PR (1984)
Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery
Anesth Analg 63:640
- 31 Doenicke A, Suttman H, Kapp W, Ebentheuer H, Hedos EC (1984)
Zur Wirkung des Benzodiazepin-Antagonisten Ro 15-1788
Anaesthesist 33:343

- 32 Dorow R, Doenicke A, Suttman H, Gräf KJ, Bretz C, Saraffo M, Ott H (1983)
Einfluß verschiedener Narkosemethoden auf hormonelle Parameter und auf das sympathonervale System
Sertürner Workshops 3:97
- 33 Dorow R, Duka T (1985)
Anxiety: its generation by drugs and by their withdrawal
4th Capo Boi Conference on Neuroscience / "Endogenous Control of Anxiety",
Villasimius (Cagliari)
- 34 Dorow R, Duka T, Noderer J, Doenicke A (1984)
Entzugssyndrome mit hohen Antagonisten-Dosen nach Benzodiazepin-Vorbehandlung
VI. Sertürner Workshop
Anaesthesist 33:528
- 35 Duka T, Ackenheil M, Dorow R, Noderer J, Welter D, Doenicke A (1984)
Precipitated withdrawal by the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 with noradrenaline plasma levels
Vortrag, C.I.N.P. Congress, Firenze
- 36 Duka T, Ackenheil M, Noderer J, Doenicke A, Dorow R (1986)
Changes in noradrenaline plasma levels and behavioral responses induced by benzodiazepine agonists with the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788
Psychopharmacology 90:351
- 37 Elias AN, Valenta LJ, Szekeres AV, Grossmann MK (1982)
Regulatory role of gamma-aminobutyric acid in pituitary hormone secretion
Psychoneuroendocrinology 7:15
- 38 Euker JS, Meites J, Riegler GH (1975)
Effects of acute stress on serum LH and prolactin in intact, castrate and dexamethasone-treated male rats
Endocrinology 96:85

- 39 Evered D, Yeo PPB (1977)
Drug-induced endocrine disorders
Drugs 13:353
- 40 File SE (1982)
Recovery from lorazepam tolerance and the effects of a benzodiazepine antagonist (Ro 15-1788) on the development of tolerance
Psychopharmacology 77:284
- 41 File SE, Lister RG, Nutt DJ (1982)
The anxiogenic action of benzodiazepine antagonists
Neuropharmacology 21:1033
- 42 File SE, Lister RG, Nutt DJ (1982)
Intrinsic actions of benzodiazepine antagonists
Neurosci Lett 32:165
- 43 Fioretti P, Melis GB, Paoletti AM, Parodo G, Caminiti F, Corsini GU, Martini L (1978)
Gamma-amino-beta-hydroxy butyric acid stimulates prolactin and growth hormone release in normal women
J Clin Endocrinol Metabol 47:1336
- 44 Fong J, Okasa K, Lew JY, Goldstein M (1983)
Effect of GABA and benzodiazepine antagonists on (3H)-flunitrazepam binding to cerebral cortical membrane
Brain Res 266:152
- 45 Frankenhaeuser M (1971)
Behavior and circulating catecholamines
Brain Res 31:241
- 46 Galster JV, Spörl G (1979)
Entwicklung einer Skala zur Quantifizierung transitorischer und habitueller Angstzustände
Neurol Psychiat 5:223
- 47 Grandison L (1982)
Suppression of prolactin secretion by benzodiazepines in vivo
Neuroendocrinology 34:369

- 48 Grandison L, Guidotti A (1979)
Gamma-aminobutyric acid receptor function in rat anterior pituitary: evidence for control of prolactin release
Endocrinology 105:754
- 49 Grant SJ, Huang YH, Redmond DE jr (1980)
Benzodiazepines attenuate single unit activity in the locus coeruleus
Life Sci 27:2231
- 50 Grecksch G, Prado de Cavalho L, Venault P, Chapoutier G, Rossier J (1983)
Convulsions induced by submaximal dose of pentylenetetrazol in mice are antagonized by the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788
Life Sci 32:2579
- 51 Grossmann A, Delitala G, Yeo T, Besser GM (1981)
GABA and muscimol inhibit the release of prolactin from dispersed rat anterior pituitary cells
Neuroendocrinology 32:145
- 52 Haefely W (1983)
The biological basis of benzodiazepine actions
J Psychoactive Drugs 15:19
- 53 Haefely W (1985)
Pharmacology of benzodiazepine antagonists
Pharmacopsychiat 18:163
- 54 Harvey SC (1980)
Hypnotics and sedatives - benzodiazepines
in: Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A (Hrsg)
The pharmacological basis of therapeutics, S.339ff
Macmillan Publishing Co, New York
- 55 Havard CWH, Saldanha VF, Bird R, Gardner R (1972)
The effect of diazepam on pituitary function in man
J Endocr 52:79

- 56 Hertzsch J (1984)
n-Propyl-TDHL (Protergurid), ein neuer hochwirksamer
Dopaminagonist, Wirkung und Kinetik am Menschen
Dissertation, Berlin
- 57 Hollister LE (1983)
Principles of therapeutic applications of benzodiazepines
J Psychoactive Drugs 15:41
- 58 Horowski R (1979)
Zur pathophysiologischen Bedeutung von Prolaktin
Medizin in unserer Zeit 4:100
- 59 Hossmann V, Maling TJB, Hamilton CA, Reid JL, Dollery CT
(1980)
Sedative and cardiovascular effects of clonidine and
nitrazepam
Clin Pharmacol Ther 28:167
- 60 Hunkeler W, Möhler H, Pieri L, Polz P, Bonetti EP, Cumin
R, Schaffner R, Haefely W (1981)
Selective antagonists of benzodiazepines
Nature 290:514
- 61 Jochemsen R, Boxtel CJv, Hermans J, Breimer DD (1983)
Kinetics of five benzodiazepine hypnotics in healthy
subjects
Clin Pharmacol Ther 34:42
- 62 Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD (1983)
Early morning insomnia with rapidly eliminated benzodiazepines
Science 220:95
- 63 Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD (1983)
Rebound insomnia and rebound anxiety: a review
Pharmacology 26:121
- 64 Kannan V (1981)
Diazepam test of growth hormone secretion
Hormone Metabol Res 13:390

- 65 Kawasaki K, Kodama M, Matsushita A (1984)
An imidazodiazepine derivative, Ro 15-1788, behaves as a weak partial agonist in the crosse extensor reflex
Eur J Pharmacol 102:147
- 66 Keim KL, Sigg EB (1977)
Plasma corticosterone and brain catecholamines in stress: effect of psychotropic drugs
Pharmacol Biochem Behav 6:79
- 67 Keller HH, Schaffner R, Haefely W (1976)
Interaction of benzodiazepines with neuroleptics at central dopamine neurons
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 294:1
- 68 Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG (1977)
Galactorrhoea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors
N Engl J Med 296:589
- 69 Klotz U, Duka T, Dorow R, Doenicke A (1985)
Flunitrazepam and lormetazepam do not affect the pharmacokinetics of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788
Br J Clin Pharmacol 19:95
- 70 Klotz U, Ziegler G, Reimann IW (1984)
Pharmacokinetics of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man
Eur J Clin Pharmacol 27:115
- 71 Koulu M, Lammintausta R, Dahlström S (1979)
Stimulatory effect of acute baclofen administration on human growth hormone secretion
J Clin Endocrinol Metab 48:1038
- 72 Koulu M, Lammintausta R, Dahlström S (1980)
Effects of some gamma-aminobutyric acid (GABA)-ergic drugs on the dopaminergic control of human growth hormone secretion
J Clin Endocrinol Metab 51:124

- 73 Koulou M, Lammintausta R, Kangas L, Dahiström S (1979)
The effect of methysergide, pimozone and sodium valproate on the diazepam-stimulated growth hormone secretion in man
J Clin Endocrinol Metab 48:119
- 74 Koulou M, Pihlajamäki K, Huupponen R (1983)
Effect of the benzodiazepine derivative, diazepam, on clonidine-stimulated human growth hormone secretion
J Clin Endocrinol Metab 56:1316
- 75 Krohne HW (1974)
Untersuchungen mit einer deutschen Form der Repression-Sensitization-Skala
Z Klin Psychol Psychother 3:238
- 76 Kuemmerle HP, Hitzemberger G, Spitzky KH (Hrsg) 1984
Klinische Pharmakologie - Grundlagen Methoden Pharmakotherapie
comed, Landsberg, München
- 77 Kugler J (1981)
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis
G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- 78 Laakmann G, Treusch J, Eichmeier A (1982)
Inhibitory effect of phentolamine on diazepam-induced growth hormone secretion and lack of effect of diazepam on prolactin secretion in man
Psychoneuroendocrinology 7:135
- 79 Lahti RA, Barsuhn C (1974)
The effect of minor tranquilizers on stress-induced increases in rat plasma corticosteroids
Psychopharmacologia (Berlin) 35:215
- 80 Lamb JR, Griffiths RR (1985)
Effects of repeated Ro 15-1788 administration in benzodiazepine-dependent baboons
Eur J Pharmacol 110:257

- 81 Langbein K, Martin HP, Weiss H (1985)
Bittere Pillen - Nutzen und Risiken der Arzneimittel
Kiepenheuer und Witsch, Köln
- 82 Laurian S, Gaillard JM, Le PK, Schöpf J (1984)
Effects of a benzodiazepine antagonist on the diazepam-
induced electrical brain activity modifications
Neuropsychobiology 11:55
- 83 Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981)
Das State-Trait-Angstinventar, Theoretische Grundlagen
und Handanweisung
Beltz Test GmbH, Weinheim
- 84 Leutner V (1984)
Schlafmittel, Porträt einer Medikamentengruppe
Editiones Roche, Basel
- 85 Levin ER, Sharp B, Carlson HE (1984)
Failure to confirm consistent stimulation of growth hor-
mone by diazepam
Hormone Res 19:86
- 86 Lloyd KG, Bovier P, Broekkamp CL, Worms P (1981)
Reversal of the antiaversive and anticonvulsant actions
of diazepam, but not progabide, by a selective antago-
nist of benzodiazepine receptors
Eur J Pharmacol 75:77
- 87 Locatelli V, Cocchi D, Frigerio C, Betti R, Krogsgaard-
Larsen P, Racagni G, Müller EE (1979)
Dual gamma-aminobutyric acid control of prolactin secre-
tion in the rat
Endocrinology 105:778
- 88 Locatelli V, Cocchi D, Racagni G, Cattabeni F, Maggi A,
Krogsgaard-Larsen P, Müller EE (1978)
Prolactin-inhibiting activity of gamma-aminobutyric
acid-mimetic drugs in the male rat
Brain Res 145:173

- 89 Lotz W (1982)
Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 counteracts the prolactin-lowering effects of other benzodiazepines in rats
Neuroendocrinology 35:32
- 90 Lukas SE, Griffiths RR (1982)
Precipitated withdrawal by a benzodiazepine receptor antagonist (Ro 15-1788) after 7 days of diazepam
Science 217:1161
- 91 Lukas SE, Griffiths RR (1984)
Precipitated diazepam withdrawal in baboons: effects of dose and duration of diazepam treatment
Eur J Pharmacol 100: 163
- 92 Mackinnon GL, Parker WA (1982)
Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation
Am J Drug Alcohol Abuse 9:19
- 93 Major LF, Hawley RJ, Linnoila M (1984)
The role of the central noradrenergic nervous system in the mediation of the ethanol intoxication and ethanol withdrawal syndrome
Psychopharmacol Bull 20:487
- 94 Marc A, Morselli PL (1969)
Effect of diazepam on plasma corticosterone levels in the rat
J Pharm Pharmacol 21:784
- 95 Marks J (1983)
The benzodiazepines, an international perspective
J Psychoactive Drugs 15:137
- 96 Martin JB (1980)
Function of central nervous system neurotransmitters in the regulation of growth hormone secretion
Fed Proc 39:2902

- 97 Mathew RJ, Ho BT, Francis DJ, Taylor DL, Weinman ML
(1982)
Catecholamines and anxiety
Acta Psychiat Scand 65:142
- 98 McNicholas LF, Martin WR (1982)
The effect of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788,
in diazepam dependent rats
Life Sci 31:731
- 99 Medd BH (1983)
The benzodiazepines: public health, social and regulatory issues. An industry perspective
J Psychactive Drugs 15:127
- 100 Melis GB, Paoletti AM, Mais V, Mastrapascqua NM, Strigini F, Fruzzetti F, Guarnieri G, Gambacciani M, Fioretti P
The effects of the GABA-ergic drug, sodium valproate, on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects
J Clin Endocrinol Metab 54:485
- 101 Merz WA, Ballmer U (1983)
Symptoms of the barbiturate/benzodiazepine withdrawal syndrome in healthy volunteers: standardized assessment by a newly developed self-rating scale
J Psychoactive Drugs 15:71
- 102 Mioduszeewski R, Zimmermann E, Critchlow V (1982)
Effects of morphine dependence, withdrawal and tolerance on prolactin and growth hormone secretion in the rat
Life Sci 30:1343
- 103 Möhler H, Burkard WP, Keller HH, Richards JG, Haefely W (1981)
Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: binding characteristics and interactions with drug-induced changes in dopamine turnover and cerebellar cGMP levels
J Neurochem 37:714

- 104 Möhler H, Okada T (1977)
Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system
Science 198:849
- 105 Möhler H, Okada T, Enna SJ (1978)
Benzodiazepine and neurotransmitter receptor binding in rat brain after chronic administration of diazepam or phenobarbital
Brain Res 156: 391
- 106 Möhler H, Richards JG (1981)
Agonist and antagonist benzodiazepine receptor interaction in vitro
Nature 294:763
- 107 Moerk HJ, Magelund G (1979)
Gynecomastia and diazepam abuse
Lancet I:1344
- 108 Morgan JP (1983)
Cultural and medical attitudes toward benzodiazepines: conflicting metaphors
J Psychactive Drugs 15:115
- 109 Neill JD (1970)
Effect of "stress" on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle of the rat
Endocrinology 87:1192
- 110 Nutt DJ, Cowen PJ, Little HJ (1982)
Unusual interactions of benzodiazepine receptor antagonists
Nature 295:436
- 111 O'Boyle C, Lambe R, Darragh A, Taffe W, Brick I, Kenny M (1983)
Ro 15-1788 antagonizes the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability
Br J Anaesth 55:349

- 112 Pesce A, Rossi F, Valeri P (1981)
Effetti collaterali delle benzodiazepine: L'ansia e
l'insonnia di "rimbalzo"
Cl Terap 99:461
- 113 Petursson H, Lader MH (1981)
Benzodiazepine dependence
Br J Addic 76:133
- 114 Petursson H, Lader MH (1981)
Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment
Br Med J 283:643
- 115 Picotti GB, Corli O, Galva MD, Bondiolotti GP, Carruba MO
(1982)
Effects of oral chlordemethyldiazepam on plasma adrena-
line and noradrenaline and cardiovascular reactivity in
preoperative patients
Eur J Clin Pharmacol 23:383
- 116 Polc P, Bonetti EP, Schaffner R, Haefely W (1982)
A three-state model of the benzodiazepine receptor ex-
plains the interactions between the benzodiazepine anta-
gonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, β -car-
bolines and phenobarbitone
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 321:260
- 117 Polc P, Laurent JP, Scherschlicht R, Haefely W (1981)
Electrophysiological studies on the specific benzodiaze-
pine antagonist Ro 15-1788
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316:317
- 118 Prado de Cavalho L, Grecksch G, Chapoutier G, Rossier J
(1983)
Anxiogenic and non-anxiogenic benzodiazepine antagonists
Nature 301:64
- 119 Proust M (1982)
A la recherche du temps perdu: Le cote de Guermantes I
Editions Gallimard, o. O.

- 120 Racagni G, Apud JA, Cocchi D, Locatelli V, Müller EE (1982)
GABAergic control of anterior pituitary hormone secretion
Life Sci 31:823
- 121 Rosenberg HC, Chiu TH (1982)
An antagonist-induced benzodiazepine abstinence syndrome
Eur J Pharmacol 81:153
- 122 Scharf MB, Feil P (1983)
Acute effects of drug administration and withdrawal on the benzodiazepine receptor
Life Sci 32:1771
- 123 Schettini G, Cronin MJ, O'Dell SB, MacLeod RM (1984)
The benzodiazepine agonist diazepam inhibits basal and secretagogue-stimulated prolactin release in vitro
Brain Res 291:343
- 124 Schöpf J (1983)
Withdrawal phenomena after long-term administration of benzodiazepines. A review of recent investigations
Pharmacopsychiat 16:1
- 125 Schöpf J, Laurian S, Le PK, Gaillard JM (1984)
Intrinsic activity of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man: an electrophysiological investigation
Pharmacopsychiat 17:79
- 126 Scollo-Lavizzari G (1983)
First clinical investigation of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in comatose patients
Eur Neurol 22:7
- 127 Shur E, Petursson H, Checkley S, Lader M (1983)
Long-term benzodiazepine administration blunts growth hormone response to diazepam
Arch Gen Psychiatry 40:1105

- 128 Smith DE (1983)
Benzodiazepines: 20 years of researche. Introduction
J Psychoactive Drugs 15:1
- 129 Smith DE, Wesson DR (1983)
Benzodiazepine dependency syndromes
J Psychactive Drugs 15:85
- 130 Spealman RD (1986)
Disruption of schedule-controlled behaviour by
Ro 15-1788 one day after acute treatment with benzodia-
zepines
Psychopharmacology 88:398
- 131 Speth RC, Bresolin N, Yamamura HI (1979)
Acute diazepam administration produces rapid increases
in brain benzodiazepine receptor density
Eur J Pharmacol 59:159
- 132 Squires RF (1983)
Benzodiazepine receptor multiplicity
Neuropharmacology 22:1443
- 133 Squires RF, Braestrup JL (1977)
Benzodiazepine receptors in rat brain
Nature 266:732
- 134 Sylvälahti EKG, Kanto JH (1975)
Serum growth hormone, serum immunoreactive insulin and
blood glucose response to oral and intravenous diazepam
in man
Int J Clin Pharmacol 12:74
- 135 Takahara J, Yunoki S, Yakushiji W, Yamauchi J, Hosogi H,
Ofuji T (1980)
Stimulatory effects of gamma-aminohydroxybutyric acid
(GABOB) on growth hormone, prolactin and cortisol re-
lease in man
Horm Metabol Res 12:31

- 136 Takahara J, Yunoki S, Yakushiji W, Yamauchi J, Yamane Y, Ofuji I (1977)
Stimulatory effects of gamma-hydroxy butyric acid on growth hormone and prolactin release in humans
J Clin Endocrinol Metab 44:1014
- 137 Takahashi K, Daughaday WH, Kipnis DM (1971)
Regulation of immunoreactive growth hormone secretion in male rats
Endocrinology 88:909
- 138 Tallman JF, Paul SM, Skolnick P, Gallager DW (1980)
Receptors for the age of anxiety: pharmacology of the benzodiazepines
Science 207:274
- 139 Tamminga CA, Eophtdes A, Chase TN, Frohman LA (1978)
Stimulation of prolactin and growth hormone secretion by muscimol, a gamma-amino-butyric acid agonist
J Clin Endocrinol Metab 47:1348
- 140 Taylor KM, Laverty R (1969)
The effect of chlordiazepoxide, diazepam and nitrazepam on catecholamine metabolism in regions of the rat brain
Eur J Pharmacol 9:296
- 141 Timm U, Zell M (1983)
Determination of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection
Arzneim Forsch / Drug Res 33:358
- 142 Tormey WP, Dolphim C, Darragh AS (1979)
The effects of diazepam on sleep and on the nocturnal release of growth hormone, prolactin, ACTH and cortisol
Br J Clin Pharmacol 8:90
- 143 Ulsamer B, Doenicke A, Ott H, Suttman H (1983)
Praeoperative Anxiolyse mit Lormetazepam. Ein Modell zur Angstmessung
Anaesthesist 32:304

- 144 Vijayan E, McCann SM (1978)
The effects of intraventricular injection of gamma-aminobutyric acid (GABA) on prolactin and gonadotropin release in conscious female rats
Brain Res 155:35
- 145 Vogel WH, Miller J, DeTurck KH, Routzahn BK (1984)
Effects of psychoactive drugs on plasma catecholamines during stress in rats
Neuropharmacology 23:1105
- 146 Wilson JB, King DJ, Sheridan B (1979)
Tranquillisers and plasma prolactin
Br Med J 1:123
- 147 Woods JH (1983)
Experimental abuse liability assessment of benzodiazepines
J Psychoactive Drugs 15:61
- 148 Yanagita T (1981)
Dependence-producing effects of anxiolytics
in: Handbook of Experimental Pharmacology 55/II, S.395ff
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 149 Zerssen D v (1976)
Die Beschwerden-Liste. Manual
Beltz Test GmbH, Weinheim
- 150 Zerssen D v, Koeller DM (1976)
Die Befindlichkeitsskala. Manual
Beltz Test GmbH, Weinheim

9. Danksagung

Eine pharmakologische Probandenstudie ist nie die Arbeit eines einzelnen, weshalb ich an das Ende meiner Dissertation den Dank für die von so vielen Seiten erbrachten Beiträge stelle.

Herr Professor A. Doenicke, der mir das Thema stellte, hatte in seiner dynamisch-mitreisenden Art die Fäden immer in der Hand.

Frau Dr. Theodora Duka, in der Planung der Studie federführend und ärztliche Leiterin des Versuchs, verdünnte mit ihrer mediterranen Spritzigkeit mein zähes Teutonenblut und beseitigte dank ihrer Improvisationsgabe viele organisatorische Engpässe.

Rainer Dorow, die graue Eminenz im fernen Berlin, wußte immer zur rechten Zeit den rechten Rat.

Frau Laubs mütterliche Güte und unerschütterliche Kompetenz räumten alle mit dem EEG verbundenen Probleme aus dem Wege und verhalfen uns zu einer brillanten Auswertung der Hirnstromkurven.

Angelika Conrads und Joachim Hennigs Durchführung des jeweils zweiten Versuchstages war über die tätliche Hilfe hinaus immer auch eine moralische Unterstützung.

Frau Doenicke im Sekretariat wußte in doktormütterlicher Weise nicht nur bei allen bürokratischen Schwierigkeiten eine schnelle Abhilfe.

Heinz Ebentheuer, in dem sich niederbayerische Langmut und elektronischer Sachverstand so unnachahmlich paaren, führte mich an der Hand in das fremde Reich der Computers ein, in dem zunehmend mutiger umherzuschweifen mich Hanno Suttman anspornte.

Erhebliche Beiträge habe ich den Herren Professoren Ackenheil, Klotz und Kugler zu verdanken.

Die durchwegs kooperativen Probanden ließen diese Studie auch zu einer menschlich bereichernden Erfahrung werden.

Stellvertretend für all die ungenannten guten Geister, welche - aus meiner Sicht - im Hintergrund ihren Beitrag zu meiner Arbeit leisteten, danke ich der Putzfrau, die bei meiner morgendlichen Ankunft die Laborräume mit ihren frischgeputzten, oft noch feucht-glänzenden Fußböden schon wieder verließ.

10. Lebenslauf

Name	Josef Noderer
2.10.1957	als einziges Kind der gelernten Schneiderin Franziska Noderer, geb. Betzinger, und des Postfacharbeiters Josef Noderer in München geboren
1964-1968	Volksschule am Marsplatz, München
1968-1977	Wittelsbacher-Gymnasium, München, Neusprachlicher Zweig, Abschluß mit Allgemeiner Hochschulreife
1977-1978	Zivildienst als Pflegediensthelfer, Städt. Krankenhaus Thalkirchner Str., München
1978-1982	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München, gleichzeitig Studien in Sinologie, Philosophie und Italianistik
1982-1983	Medizinstudium an der Université Claude Bernard, Lyon, Frankreich
1983-1984	Fortsetzung des Medizinstudiums an der LMU München
1984-1985	Praktisches Jahr in Anästhesie, Poliklinik, in Innerer Medizin, Großhadern, 2. Medizinische Abteilung, und in Chirurgie, Innenstadt, alle München
Okt./Nov. 1985	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21.11.1985	Approbation als Arzt
seit 1.8.1986	Assistenzarzt am Institut für Anästhesiologie der LMU München, Bereich Poliklinik

